علم الادوية والعلاج

تأليف

أ. د علي إسماعيل عبيد السنافي

٢٠١٢م

علم الأدوية والعلاج

علم الأدوية والعلاج

تأليف

الأستاذ الدكتور علي إسماعيل عبيد السنافي

أستاذ الأدوية في كلية الطب جامعة ذي قار

2012

الإهداء

إلى رسول الله صلى الله عليه وآله وسلم

الذي قال

(لكل داء دواء ، فإذا أصاب الدواء الداء برأ بإذن الله عز وجل)

والى آل بيته الطيبين الطاهرين وصحبه الغر الكرام المنتجبين

مقدمة المؤلف

لقد أفرز علم الأدوية لنفسه مكاناً وسطاً بين العلوم الأساسية والتطبيقية في الطب وطب الأسنان والصيدلة والتمريض، إذ انه علماً أساسيا وتطبيقياً في آن. وانطلاقاً من تراث هذه الأمة ولغتها العظيمة وتلبية لاحتياجات الطلبة والدارسين فقد تم إعداد هذا الكتاب باللغة العربية وبصياغة خالية من التعقيد وبأسلوب علمي واضح ومختصر ضمانا لحسن الاستيعاب لدى المتلقي. ولما كان علم الأدوية من أكثر العلوم تطوراً وتغيراً فقد احتوى الكتاب أغلب الأدوية المتداولة في الحقل الطبي في وقت التأليف. وقد تضمن المباحث الأساسية في علم الأدوية التي لاغنى للطالب عنها ، كما تناول مباحث علم وظائف الأعضاء المرضي pathogenesis لفهم الحيثيات المرضية لبعض الأمراض بغية إدراك الآلية التي يعمل بها الدواء ، فضلاً من أن الكتاب قد طرق مباحث علم وظائف الأعضاء والكيمياء الحيوية لفهم الفعاليات الفسلجية والخطوط الأيضية التي يتداخل معها الدواء وأخيرا فأننا نتقبل بكل امتنان أي ملاحظة أو نقد أو تصويب من إخواننا التدريسيين وأبنائنا الطلبة للوصول بالكتاب إلى أفضل حالة .

والله من وراء القصد

المؤلف

الفصل الأول

الديناميكيه الدوائية Pharmacodynamics

الحركية الدوائية Pharmacokinetics

تعاريف definitions :

علم الأدوية pharmacology : مشتق من الكلمة الإغريقية pharmakon التي تعني الدواء أو السم وكلمة logos التي تعني العلم. وهو علم يتعامل مع تأثير الدواء على الجسم ومصيره فيه .

الصيدلة pharmacy : هي علم تحضير الأدوية

العلاجيات therapeutics : هي استخدام الأدوية وغيرها في العلاج والوقاية من الأمراض .

الديناميكية الدوائية pharmacodynamics : هي دراسة تأثير الدواء على الجسم , وهي دراسة التأثيرات الفسلجية والكيميوحيوية للدواء وآلية عمله .

الحركية الدوائية pharmacokinetics : وهي دراسة تأثير الجسم على الدواء ويشمل الامتصاص والتوزيع وأيض الدواء وطرحه .

علم السموم Toxicology : هو العلم الذي يتعامل مع التأثيرات الضارة للأدوية والتأثيرات السامة لجميع المواد الكيمياوية والبيئية .

الدواء Drug : من الصعوبة إعطاء تعريف محدد للدواء ولكن اقرب التعاريف هو أن الدواء أي مادة [عدا التي تمثل المكونات الطبيعية للجسم أو المواد المطلوبة للوظائف الحيوية (مثل الغذاء , الماء , الأوكسجين)] والتي حينما تطبق أو تعطى للجسم فأن لها القدرة على تغيير وظائف الجسم .

الكيمياء الصيدلانية pharmaceutical chemistry : هو العلم الذي يتعامل مع التصنيع الكيمياوي للأدوية ودراسة العلاقة بين التركيب والفعالية .

علم الأدوية السريري clinical pharmacology : هو دراسة حركية الدواء وديناميكيته في المرضى الذين يتعاطونه لعلاج المرض .

علم الأدوية الوراثي pharmacogenetics : هو دراسة العوامل الوراثية التي تسبب تغيرات في استجابة الأفراد للدواء .

دستور الأدوية pharmacopoeia : وهو عبارة عن كتاب يعاد نشره دورياً يحتوي معلومات عن الأدوية وتركيبها الكيمياوي وخصائصها الكيميائية والفيزيائية ومستحضراتها وطرق إعطائها وخصائصها الحركية الدوائية , الامتصاص , التوزيع , الأيض , الطرح, وآليات عملها وأفعالها الدوائية وأعراضها الجانبية والدرياقات antidotes المستخدمه عند التسمم بها .

وتوجد دساتير رسمية مثل دستور الأدوية البريطاني B.P , دستور الأدوية الأمريكي USP , كما انه هناك مصادر أخرى مرجعية ليس لها صفة رسمية مثل

Pediatric dosage Hand book
European pharmacopoeia
US. National formulary
ADT: Accepted dental therapeutics

تصنيف الأدوية Drug classification

تصنف الأدوية بناءاً على مصدر الدواء إلى:

- **الأدوية الطبيعية الخام** : هي مستحضرات خام يتم الحصول عليها بواسطة التجفيف والاستخلاص من النباتات أو الأعضاء الحيوانية (مثل البلادونا , غدة الدرقية المجففة) .

- **المواد الطبيعية النقية** : هذه المواد تعزل بالاستخلاص الكيمياوي أو الفيزياوي من مصدر طبيعي (مثل المورفين , البنسلين) .

- **المواد نصف المصنعة** : وهذه المواد يتم الحصول عليها بعد إجراء تحوير كيمياوي على المواد الطبيعية النقية (مثل تصنيع الهيروين من المورفين , الفلودروكورتزون من الهايدروكورتزون) .

- المواد المصنعة وهي المواد المصنعة كيمياوياً (مثل البنزوديازبينات والباربجيوريت)

أسماء الأدوية Drug Nomenclature

هناك عدة أسماء للدواء , فعندما يصنع الدواء للمرة الأولى فأنه يشار له في الأدبيات العلمية بأسمه الكيمياوي أو رقم شفرة ربما تمثل رقم ملفته لدى الجهة المصنعة (مثل EN-2234A ,SEKF525A) ، وعندما يصل الدواء إلى مراحل الاختبارات السريرية فأنه يعطى اسماً قصيراً أكثر ملائمة ولكن غير رسمي أو قانوني , وعندما يصل إلى الاستخدام فأنه يعطى أسماء أخرى تدل على مختلف مستويات التصديق الرسمي والطبي ، وعندما تستلم الشركة موافقة طرحه إلى السوق فأن الدواء يعطى اسماً تجارياً (trade or brand) أو امتلاكي (proprietary) وان استخدام هذا الاسم محمي قانونياً ويحمل رمز ®

مثال: أسماء دواء الأسبرين

الاسم الكيمياوي chemical name : Ortho- acetoxy benzoic acid
الاسم الدستوري القانوني official name : Acetyl salicylic acid (B.P)
الاسم التجاري ألامتلاكي proprietary name: Aspirin, Espirin , Aspro... etc

الديناميكية الدوائية Pharmacodynamics

مبادئ الفعل الدوائي Principles of drug action

إن الأنواع الأساسية لفعل الأدوية من الممكن تصنيفها إلى:-

1-**التحفيز** **Stimulation** : هو تحفيز اختياري لنشاط معين من الخلية مثلاً الأدرينالين يحفز تقلص العضلة القلبية , البايلوكاربين يحفز إفراز الغدد اللعابية .

2-**الاثباط** **Inhibition** : هو الاثباط الانتقائي لنشاط معين للخلية مثل الباربيجيوريت تثبط الجهاز العصبي .

3-**التهيج** **Irritation**:وهذا التأثير غير اختياري ومضر أحيانا , وقد يستخدم دوائياً في تطبيق بعض المخرشات على الجلد والأغشية المخاطية والأنسجة الرابطة , ولكن التهيج القوي ربما يؤدي إلى التآكل و وتنخر للنسيج .

4- **التعويض** **Replacement** : أحيانا يتطلب علاج المريض استخدام مواد معوضة لمواد باطنية مثل إعطاء الهرمونات لتعويض النقص كما في إعطاء الأنسولين في مرض السكر او إعطاء الليفادوبا لتعويض الدوبامين في مرض الباركسون.

5-**التأثير القاتل للخلايا** : أحيانا تعطى الأدوية ويكون الهدف منها قتل الخلايا الجرثومية او الخلايا السرطانية دون التأثير على خلايا المضيف ، كما في إعطاء البنسلين لقتل الجراثيم والمترونيدازول لقتل الاميبا وإعطاء مضادات السرطان لقتل الخلايا الورمية .

آلية عمل الأدوية

إن آلية عمل الأدوية من الممكن إجمالها في أربع آليات

1- **التأثير الفيزياوي** : مثل إعطاء الملينات الحجمية bulk laxative التي تلين البطن بسبب قدرتها على سحب الماء , إعطاء الأدوية الممدصة adsorpant مثل البكتين والكاؤولين لتبطين الأمعاء وإقلال الإفراز في حالات الإسهال أو إعطاء اليود المشع الذي يقتل خلايا الغدة الدرقية لأشعاعه أشعة بيتا ......الخ .

2- **التأثير الكيمياوي** : إن الدواء في هذه الحالة يحدث فعلاً كيمياوياً مثل إعطاء مضادات الحموضة التي تتفاعل مع حامض الهايدروكلوريك المعدي وتعادله , أو إعطاء المواد المحمضة أو القاعدية لتعديل حامضية البلازما , أو تطبيق المواد المؤكسدة مثل اليود لقتل الجراثيم أو إعطاء المواد الخالبة chelating لامدصاص السموم ومنع امتصاصها .

3- **الفعل على الإنزيمات**: إن اغلب التفاعلات الحيوية تتم بواسطة الإنزيمات لذا فأن الإنزيمات أحيانا تكون هدفاً للأدوية .الدواء أما أن يحفز أو يثبط إنزيم معين مؤدياً الى تحفيز أو اثباط التفاعل الحيوي الذي يتوسطه هذا الإنزيم .

أ- التحفيز : مثلاً الأدرنالين الذي يحفز الادنيليل سايكليز مؤديا الى ارتخاء القصبات الهوائيه .

ب- الخ.اط : اثباط الإنزيمات هي آلية شائعة لعمل الكثير من الأدوية ، مثل إنزيم الترانس ببتايديز ، اثباط الببتديل ترانسفيريز ، مثبطات إنزيم محول الانجيوتنسينوجين ... الخ . إن الاثباط قد يكون غير نوعي(غير خاص) او نوعي (خاص)

4- **العمل على المستقبلات** : إن أغلب الأدوية تؤدي فعلها المثبط أو المحفز من خلال ارتباطها بتركب جزيئي على سطح أو داخل الخلية الحية وهذا التركيب الجزيئي يعرف بالمستقبل ، إن ارتباط الدواء بالمستقبل يؤدي إلى حدوث تغيرات جزيئية في المستقبل مثل تغير تركيبته الفراغية أو تغير توزيع الشحنة وان ذلك يؤدي إلى سلسلة من الأحداث تنتهي بالاستجابة response وان هذه الآليه ليست للدواء فقط بل حتى للمواد البايولوجية مثل الهرمونات أو النواقل العصبية وان العديد من الأدوية تحاكي فعل الهرمون أو الناقل العصبي لأنها تستطيع أن ترتبط بمستقبله وتؤدي ذات الفعل حيث أن المستقبل قد يرتبط مع العديد من المواد التي تتشابه تركيبياً .

ولفهم المستقبل من الممكن إعطاء المثال التالي : إن الصفيحة النهائية end plate في االوصله العصبية العضلية تحوي على عدد كبير من المستقبلات التي لها ألفة شديدة للارتباط بالاستيل كولين ، هذه المستقبلات تسمى بالمستقبلات النيكوتينية وهي تشرف على قناة دخول الصوديوم وفي فترات الراحة يكون الغشاء بعد المشبك غير نفاذ للصوديوم ولكن بتحرر الاستيل كولين وارتباطه بالمستقبلات النيكوتينية يؤدي إلى إحداث تغيرات فيها وتنفتح اقنية الصوديوم وكلما زاد إفراز الاستيل كولين زاد عدد المستقبلات المشغوله مؤديا إلى إزالة استقطاب العضلة ، وان إزالة استقطاب العضله يؤدي إلى تنشيط العديد من قنوات الصوديوم المحكومة بالشحنة voltage dependent مؤدية إلى حصول جهد الفعل ، إن جهد الفعل يؤدي إلى تحرر الكالسيوم الذي يتفاعل مع بروتينات التقلص مؤديا إلى تقلص العضلة .

الاستيل كولين + المستقبل ⟵ جريان الصوديوم ⟵ جهد الفعل ⟵ زيادة تحرر الكالسيوم ⟵ تقلص

لذا فان أي دواء له القدرة للارتباط بمستقبل النيكوتين في الوصلة العصبية العضلية ويؤدي نفس فعل الاستيل كولين (مثل النيكوتين وكارباميل كولين) يسمى دواءاً شاداً agonist . ومن الجانب الآخر فان الدواء الذي له القدره على الارتباط بالمستقبل وليس له القدرة عند ارتباطه به ان يحدث نفس الأحداث ويؤدي ذات الفعل ، وهو بعد ذلك يشغل المستقبلات ويمنع الاستيل كولين من الارتباط بها وإحداث الفعل ، فان هذا الدواء يسمى دواءاً ضاداً antagonist (مثل د- تيوبوكورارين) .

وتستخدم الشادات والضادات لمعرفة الانتقائية النسبية Relative selectivity للمستقبل. وبتطبيق المبادئ الرياضية على العلاقة بين الجرعة- الاستجابة dose – response relationship . يصبح بالإمكان حساب ثابت الانفصال dissociation constants للتفاعل بين مستقبل معين مع شاد او ضاد محدد ، وقد طورت طرق لحساب الارتباط النوعي specific binding باستخدام الأدوية المعلمة إشعاعيا لتحديد ليس فقط ألفة affinity الدواء للمستقبل ولكن أيضا كثافة المستقبلات في نسيج معين . ثم تم تحديد الطبيعة الكيمياوية لبعض المستقبلات ، وسنكتفي بمستقبل النيكوتين مثالا : إن مستقبل النيكوتين في الوصلة العصبية العضلية يتكون من 5 وحدات كل وحدة هي عبارة عن كلايكوبروتين وزنه الجزيئي 40000-65000 دالتون ، هذه الوحدات تترتب كسلسلة متداخلة تخترق الغشاء الخلوي بشكل كامل وتحيط بقناة مركزية هي قناة الصوديوم . إن ارتباط الأدوية الكولينية الفعل بهذا المستقبل يحدث تغيرات تركيبية في الكلايكوبروتين حيث تتحرك السلاسل الجانبية بعيدا عن مركز القناة سامحة لايونات الصوديوم بالدخول إلى الخلية . إن قوى الارتباط بين الدواء والمستقبل هي قوى الكتروستاتيكية او هيدروجينية او قوى فان درفال وان نوع الارتباط مهم في تحديد انتقائية المستقبلات .

إن علم الأدوية يقسم المستقبلات إلى أربع مجاميع :

1- المستقبلات المحيطة بالاقنية الأيونية ligand gated ion channels
2- المستقبلات المرتبطة ببروتين G G- protein – coupled receptor
3- المستقبلات المرتبطة بالإنزيمات enzyme-linked receptors
4- المستقبلات داخل الخلايا intracellutar receptors

1- المستقبلات المحيطة بالاقنية الأيونية

إن أول مجموعة من المستقبلات هي مجموعة ligand-gated ion channel والمسؤولة عن تنظيم جريان الايونات عبر أغشية الخلايا . إن فعالية هذه القنوات تتم من خلال ارتباط الـ ligand بالقناة وتكون الاستجابة فيها سريعة وتستمر لفترة أعشار الثانيه ، ومن الأمثلة عليها مستقبل ناقل حامض الكاما امينوبيوتريك GABA ومستقبل النيكوتين ، حيث أن ارتباط شادات ناقل حامض الكاما امينوبيوتريك GABA بمستقبلها يؤدي إلى دخول الكلور إلى داخل الخلية العصبية ، كما أن ارتباط الاستيل كولين بمستقبل النيكوتين يؤدي إلى جريان الصوديوم إلى الخلية العضلية .

2- المستقبلات المرتبطة ببروتين G

وهذه تمثل المجموعة الثانية من المستقبلات ، يتكون المستقبل من ببتايد مفرد له 7 مناطق امتداد spanning regions ، تكون ثلاث حلقات خارج الخلية حيث يرتبط الدواء، وثلاث حلقات إلى داخل

الخلية حيث يرتبط بروتين G ويتكون بروتين G (Gs) من 3 وحدات، وحدة ألفا التي ترتبط بالكوانوسين ثلاثي الفوسفات GTP ووحدتي بيتا و كاما .

إن ارتباط الدواء بمستقبله خارج الخلية سيؤدي إلى تنشيط الرسل الثانوية second messengers من خلال البروتين G، وان هذه الرسل الثانوية ستقوم بإدارة الكثير من الفعاليات داخل الخلية وصولا للاستجابة (شكل رقم 1).ومن الجدير بالذكر ان هناك عدد من بروتين G تختلف فيما بينها بوحدة ألفا ومن أهمها :

تزيد الادنيليل سايكليز وتزيد جريان الكالسيوم : G3

تقلل الادنيليل سايكليز وتزيد جريان البوتاسيوم : Gi

تقلل جريان الكالسيوم : G o

تزيد فوسفولايبيز (c) : G9

تزيد تبادل الصوديوم / الهيدروجين : C13

فضلا عن انه أشير إلى وجود أنواع أخرى من بروتين G مثل Gn ,Gk ,Gt وان كل مستقبل قد يكون مرتبطا بأكثر من نوع من بروتين G مثل :

المستقبل المسكريني Gi,Go,G9,Gn

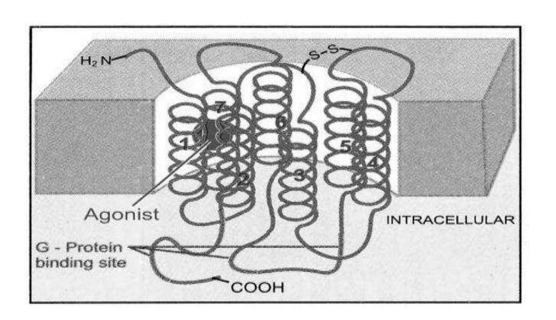
مستقبل الدوبامين (D) Gi,Go

مستقبل بيتا الادرينالي Gs,Gi

مستقبل ألفا 2 الادرينالي (α2) Gi,Gs,Go

مستقبل حامض كاما امينوبيوتريك نوع B (GABAB) Gi,Go

مستقبلات السيروتونين Gi,G9,G3,Gk



شكل رقم 1 : رسم تخطيطي للمستقبلات المرتبطة بالبروتين G

3- المستقبلات المرتبطة بالإنزيمات

المجموعة الثالثة من المستقبلات هي المستقبلات التي تملك نشاط إنزيمي كجزء من تركيبها او وظيفتها . إن ارتباط الدواء بهذا المستقبل ينشط او يثبط الفعالية الإنزيمية . تكون فترة الاستجابة للتحفيز في هذه المستقبلات من دقائق – ساعات واغلبها شيوعا تلك التي لها فعالية تايروسين كاينيز.

4- المستقبلات داخل الخلايا

ان هذه المستقبلات تقتضي دخول الدواء او الهرمون إلى داخل الخلية حيث يوجد المستقبل ولذا فان الدواء يجب أن يتمتع بخصائص كيمياوية وفيزياوية تؤهله لعبور غشاء الخلية ، مثلا أن يكون ذائبا في الدهون ومن الأمثلة على ذلك الستروويدات التي تؤدي فعلها من خلال الارتباط بمستقبل داخل الخلية فينشط المستقبل ويهاجر معقد المستقبل – الدواء إلى النواة ويرتبط بالحامض النووي لتنظيم التعبير الجيني gene expression وان فترة التنشيط والاستجابة في هذه المستقبلات هي الأطول بين آليات الدواء - المستقبل حيث تأخذ ساعات -أيام.

علاقة الجرعة – الاستجابة dose – response relationship

عندما يحقن الدواء جهازيا فان علاقة الجرعة – الاستجابة تتكون من جزئين

- العلاقة بين الجرعة وتركيز الدواء في البلازما
- العلاقة بين تركيز الدواء في البلازما – الاستجابة

أن الجزء الأول هو معيار للحركية الدوائية أما الثاني فهو الذي يشار له عند الحديث عن علاقة (الجرعة - الاستجابة) ، وبشكل عام فأن الاستجابة تزداد مع زيادة الجرعة (وأكثر دقة مع تركيز الدواء في منطقة المستقبلات) وعلاقة منحنى الجرعة الاستجابة هو قطع زائدة مستطيل rectangular hyperbola

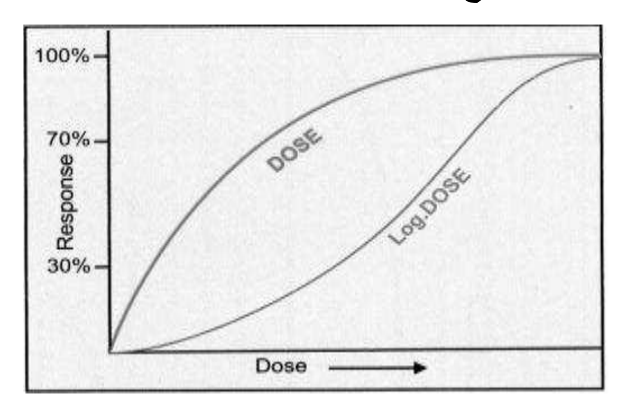
$$E=\frac{Emax\times[D]}{KD+[D]}$$

E : هي الاستجابة او التأثير الملاحظ للجرعة ، D : الجرعة ، E_{max} : الاستجابة القصوى ، KD : ثابت التفكك لمركب (الدواء – المستقبل) الذي يساوي جرعة الدواء التي تحدث نصف الاستجابة القصوى .

وإذا وضعت الجرعة على مقياس لوغارتمي , فأن المنحنى يصبح سيني Sigmoid وتلاحظ علاقة خطية بين لوغارتم الجرعة والاستجابة في منطقة الوسط (30-70% من الاستجابة) ان الاستجابة تتناسب مع الدالة الاسية (لوغارتم) الجرعة (شكل رقم 2).

إن منحنى الجرعة ـ الاستجابة من الممكن أن يميز بشكله (الميل Slope) وموقعه position ان موقع منحنى الجرعة ـ الاستجابه على محور الجرعة هو دليل لفعالية الدواء drug potency الذي يشير إلى كمية الدواء المطلوب لإحداث استجابة معينه وتعتبر الفعالية النسبية Relative potency أكثر معنى من التحدث عن الفعالية المطلقة absolute potency , مثلاً إذا كانت 10 ملغم من المورفين = 100 ملغم من البثدين فأن فعالية المورفين عشرة أضعاف فعالية البثدين , ان الحد الأعلى من منحى الجرعة ـ الاستجابه هو دليل على فعالية الدواء ويشير إلى الاستجابة القصوى التي من الممكن الحصول عليها للدواء , فمثلاً المورفين يحدث درجة تسكين لايمكن الحصول عليها بأي جرعة للأسبرين ، أي أن المورفين أكثر فعالية من الأسبرين . إن

ميل منحنى الجرعة ـ الاستجابه إذا كان حاداً فأنه يشير إلى ان زيادة معتدلة في الجرعة تزيد الاستجابة بشكل ملحوظ . ولكن الميل غير الحاد او المسطح يشير إلى أن زيادة الاستجابة تحصل على مدى واسع من الجرعة.



شكل رقم 2: منحنى الجرعه ـ الاستجابه ولوغارتم الجرعه ـ الاستجابه

انتقائية عمل الدواء Selectivity

من النادر أن يكون للدواء تأثيراً واحداً ، وان منحنى الجرعة – الاستجابة ربما يكون مختلفاً للتأثيرات المختلفة للدواء , مثال : ان منحنى الجرعة – الاستجابة للتأثير المحفزة للقلب والتأثير المرخي للعضلات الملساء متشابهة لدواء الايزوبرينالين ولكنهما مختلفان لدواء السالبيوتامول لذا فأن السالبيوتامول أكثر خصوصية من الايزوبرينالين كمرخي للقصبات الهوائية .

ان الفرق بين (منحنى الجرعة ـ الاستجابه) للتأثير العلاجي للدواء (ومنحنى الجرعة ـ الاستجابه) للتأثير السام للدواء يؤشر هامش الأمان ، حيث أن الدليل العلاجي Therapeutic index يساوي الجرعة القاتلة لنصف عدد الحيوانات المختبرية ED50 مقسومة على الجرعة الفعالة علاجياً في 50 % ED50 من الحيوانات المختبرية

$$\text{الدليل العلاجي} = \frac{median\ lethal\ dose\ (LD50)}{\text{median Effective dose (ED50)}}$$

التأثير المشترك للأدوية combined effect of drugs

عندما يعطي دواءان او أكثر فأنهما ربما يتآزران synergism (من الكلمة الإغريقية syn وتعني : معاً وكلمة ergon وتعني : يعملان) او يتضادان antagonist وان ذلك قد يكون على صعيد الديناميكية الدوائية او الحركية الدوائية .

1- التآزر Synergism :

عندما يكون فعل الدواء يسهل او يزداد بفعل دواء آخر فهذا يعني انهما يتآزران وربما يكون للدواء الأول تأثير بنفس اتجاه تأثير الدواء الثاني ، ولكن قد يكون احدهما خاملاً ولكن يزيد فعالية الدواء الثاني عندما يعطيان معاً ، ويكون التآزر على نوعين .

- الاضافة (تأثير جمعي) additive : وهذا يعني ان التأثير النهائي يساوي حصل جمع تأثير كل من الدوائين (تأثير الدواء أ و ب = تأثير الدواء أ+ تأثير الدواء ب) ، مثل إعطاء الأسبرين مع البارسيتامول لغرض التسكين او اوكسيد النايتروجين مع الايثر لغرض التخدير او الافدرين مع الثايوفلين لارخاء القصبات الهوائية.
- التنشيط potentiation : وهذا يعني ان التأثير النهائي يساوي أكثر من حاصل جمع تأثير الدوائين . (تأثير الدواء أ و ب > تأثير الدواء أ + تأثير الدواء ب) ، مثل إعطاء السلفانمايد مع الترايميثوبريم لغرض قتل الجراثيم او إعطاء كاربي دوبا مع الليفودوبا لمنع الايض المحيطي لليفو دوبا فتذهب الى الدماغ لتصنيع مزيد من الدوبامين .

2-التضاد : antagonism

التضاد هو حينما يتثبط مفعول احد الأدوية بفعل دواء آخر ، ويكون التضاد على أنواع منها:
- فيزياوي : يعتمد على الخصائص الفيزياوية للدواء مثل ان الفحم المفعل charcoal يمدص القلويدات ويمنع امتصاصها لذلك فأنه يستخدم لعلاج التسمم بالقلويدات .
- كيمياوي : أي ان الدوائين يتفاعلان لتكوين ناتج غير فعال مثل اتحاد العفصات بالقلويدات فيؤدي الى تكوين مركب القلويدات – العفصات غير الذائب .وكذلك مثل مضادات السموم الخالبة chelating التي ترتبط بعموم المعادن الثقيلة وتمنع امتصاصها .
- فسلجي او وظيفي : الدوائين يعملان على مستقبلين مختلفين بآليات مختلفة احدهما يضادد الآخر من حيث الفعل ، مثل تأثير الهستامين والأدرينالين على القصبات الهوائية ،الهستامين يقلصها والأدرينالين يرخيها . وتأثير الهستامين والأدرينالين على الاوعيه الدمويه ، الهستامين يوسع الاوعية الدموية والأدرينالين يقبضها .
- تضاد في المستقبل : كلا الدوائين يرتبطان بنفس المستقبل احدهما يحدث استجابة والآخر يمنع حصول الاستجابة مثل الاتروبين والاستيل كولين , الاستيل كولين يزيد تقلص الأمعاء والاتروبين يرتبط بالمستقبل ويمنعه من إحداث الفعل . ان التضاد في المستقبل نوعي فمثلا الاتروبين الذي يمنع التقلص المحدث بالاستيل كولين لا يمنع التقلص المحدث بالهستامين او السيروتونين ، وقد يكون التضاد تنافسيا competitive او غير تنافسي non competitive

التضاد التنافسي	التضاد غير تنافسي
1-المضاد يرتبط بنفس المستقبل الذي يرتبط به الدواء الشاد	**1-الضاد يرتبط بمستقبل آخر غير مستقل الدواء الشاد**

2-المضاد يشابه الدواء الشاد كيمياوياً	**2-المضاد لا يشابه الدواء الشاد كيمياوياً**
3-نفس الاستجابة القصوى من الممكن الحصول عليها بزيادة جرعة الشاد	**3-الاستجابة القصوى تنخفض**
4-الضاد ظاهرياً يقلل الألفة للدواء الشاد او يثبط بعض جزيئات الدواء الشاد	**4-الدواء الضاد ظاهرياً يقلل شدة الفعالية الشاد او يظهر انه يثبط عدد من المستقبلات**
5-شدة الاستجابة تعتمد على تركيز كل من الدواء الشاد والضاد	**5-الاستجابة تعتمد فقط على تركيز الدواء الضاد**
6-مثل الاستيل كولين و الاتروبين , مورفين و نالوكسون	**6-مثل الديازيبام والبكيوكيلين**

جرعة الدواء Drug dose

الجرعة : هي كمية الدواء اللازمة لإحداث درجة معينة من الاستجابة في المريض ، لذا فأن جرعة الدواء يجب ان تحدد بناءاً على الاستجابة المطلوبة مثلاً الجرعة المسكنة للأسبرين 0,6-0,3 غرام ولكن الجرعة المضادة للالتهاب لنفس الدواء أكثر من الجرعة أعلاه ، غير ان الجرعة المطلوبة منه كمضاد لتجميع الصفيحات الدموية اصغر من الجرعة المسكنة .

- الجرعة القياسية standard dose : وهي الجرعة الملائمة لأغلب المرضى حيث تكون الفروقات بين استجابة مختلف الأشخاص قليلة.

- الجرعة المنظمة regulated dose : وهي تنظيم الجرعة بناءاً على الاستجابة المطلوبة بالقياس المتكرر لتأثيرها الدوائي مثل تنظيم جرعة الأدوية المخفضة لضغط الدم بالقياس المتكرر للضغط عند العلاج او تنظيم جرعة الحبوب المضادة للسكر الفمية بالقياس المتكرر لسكر الدم .

- جرعة التركيز المطلوب Target level dose: وهي تنظيم جرعة الدواء بقياس تركيز الدواء في البلازما خصوصاً إذا كانت الاستجابة من الصعوبة قياسها او إذا كان هامش الأمان للدواء قليلاً مثل الديجوكسين والثايوفلين والليثيوم .... الخ .

- الجرعة المعايرة titrated dose : من المعروف إذا أريد التأثير الأقصى للدواء فأن ذلك لا يمكن الحصول عليه دون أعراض جانبية لذا فأن الجرعة المثلى للتأثير الأقصى من الممكن الوصول اليها بمعايرتها مع الأعراض الجانبية التي تظهر لجرعة الدواء حيث ان بعض الحالات تقتضي الحصول على التأثير تحت الأقصى مع أعراض جانبية من الممكن تحملها كما في استخدام الليفودوبا او الستيرويدات .

العوامل المؤثرة على الجرعة

ان الفروقات في الاستجابة بين الأشخاص للجرعة الواحدة وأحيانا استجابة نفس المريض لنفس الجرعة عند إعطائها بأوقات مختلفة بسبب وجود العديد من العوامل التي تؤثر على الاستجابة للدواء وأحيانا تحتم تغيير الجرعة للحصول على الاستجابة الملائمة او لتفادي الأعراض الجانبية وسمية الدواء ومن هذه العوامل :-

1-وزن الجسم

ان جرعة الدواء للبالغ غالباً ما تحدد على أساس معدل وزن الأشخاص البالغين غير ان الأشخاص البدناء او الضعفاء قد يحتاجون الى تحوير الجرعة من خلال المعادلة التالية

$$\text{جرعة الشخص} = \frac{\text{وزن الشخص(كغم)}}{70} \times \text{جرعة البالغ}$$

وربما يرى البعض ان حساب الجرعة على أساس المساحة السطحية للجسم body surface area (BSA) يكون أكثر دقة في حساب الجرعة ذلك لان مجموع سوائل الجسم , حجم السوائل خارج الخلايا والنشاط الايضي متوازي مع المساحة السطحية للجسم أكثر من وزن الجسم ويمكن حساب الجرعة على أساس المساحة السطحية للجسم من المعادلة أدناه :

$$\text{جرعة الشخص} = \frac{\text{المساحة السطحية للجسم (م}^2\text{)}}{1,7} \times \text{جرعة البالغ}$$

وهناك العديد من الجداول تعطي المساحة السطحية بناء على معياري الوزن والطول .

ان منهج حساب الجرعة على أساس المساحة السطحية يطبق غالباً على أدوية السرطان أما بقية الأدوية فغالباً تحسب على أساس الوزن .

2-العمر : ان بالإمكان حساب جرعة الأطفال على أساس

صيغة يونك Young formula $\text{جرعة الطفل} = \frac{\text{العمر}}{\text{العمر}+12} \times \text{جرعة البالغ}$

او صيغة دلنك Dilling's formula $\text{جرعة الطفل} = \frac{\text{العمر}}{20} \times \text{جرعة البالغ}$

كما أن بالإمكان حسابها بأكثر دقة على أساس وزن الجسم او المساحة السطحية ، ان اغلب شركات الأدوية تعطي جرعة الأطفال مع النشرة الداخلية للدواء ، على أي حال ينبغي ان ينظر للرضع والأطفال على أنهم لا يشبهون البالغين وان هناك العديد من الفروقات الفسلجية بينهم وبين البالغين فأن حديثي الولادة تكون سرعة الترشيح الكبيبي (GFR) لديهم قليلة ، وان عمر النصف للأدوية التي تطرح بالترشيح الكبيبي مثل الستربتومايسين او التي تطرح بالإفراز النبيبي tubular secretion مثل البنسلين سيكون أطول، وان

سرعة الترشيح الكبيبي في الرضع تبلغ نفس سرعتها في البالغين بعد 5 أشهر أما الإفراز النبيبي فيبلغ نفس سرعته في البالغين بعد 7 أشهر .

كما ان أيض الدواء غير كفوء في الرضع وربما يؤدي إلى تركم الدواء وازدياد سميته , وان حاجز الدم الدماغ في الرضع اقل إحكاما وان الأدوية لديهم تصل إلى الدماغ بنسبة اكبر من البالغين ، كما ان امتصاص الدواء يعتبر مختلفاً لقلة حموضة المعدة وقصر فترة العبور transit time في الأمعاء , فيما يكون الامتصاص عن طريق الجلد أسرع لنحافة الجلد ونفاذيته . الأطفال بعد سنة من العمر يكون الأيض لديهم أسرع من البالغين وان الكثير من الأدوية يكون عمر النصف فيها في الأطفال اقصر من البالغين مثل الفينيتوين , كاربامازبين , وثايوفلين . أما في الشيوخ فيتميزون بانخفاض وظيفة الكلى مما يتطلب إنقاص الجرع مثلاً الستربتومايسين يعطى بجرعة 1 غم يومياً في البالغين و 0,750 غم بعد عمر 50 سنة و 0,5 غم بعد عمر 70 سنة . كما أن الشيوخ يتميزون بانخفاض قابلية الإنزيمات المايكروسومية الكبدية على الايض مما يزيد من التوافر الحيوي للأدوية التي تتأيض في الكبد , كما ينخفض الارتباط ببروتينات البلازما لقلة ألبومين البلازما , ويزداد حجم التوزيع الظاهري للأدوية المحبة للدهون وينخفض للأدوية المحبة للماء, كما تتغير الاستجابات لبعض الأدوية .

3-الجنس :

معروف ان الإناث غالباً لهن حجم اصغر وينبغي ان تكون الجرعة اقل , كما ان العديد من الأدوية قد تتداخل مع الوظائف الجنسية في الذكور وليس في الإناث مثل الكواندين , مثيل دوبا , غالقات مستقبلات بيتا , المدررات . هناك بعض الأدوية قد تخفض الرغبة الجنسية في الذكور او تؤدي إلى تورم الأثداء في الذكور مثل كيتاكونوزول وليس في الإناث . العديد من الأدوية يجب اخذ الحيطة فيها عند الاباضة و الحمل و الإرضاع.

4- العرق

لوحظ فروق في الاستجابة بين الأشخاص بناءاً على العرق فمثلاً في السود نحتاج جرعة اكبر وفي المنغوليين جرعة اقل من الاتروبين لتوسيع البؤبؤ . مضادات مستقبلات بيتا اقل كفاءة في السود كأدوية خافضة للضغط ويجب ان يحيط الطبيب بالفروقات بين الأعراق في حركة وديناميكية الأدوية .

5-الوراثة

لوحظ ان هناك الكثير من الفروقات الوراثية التي تؤدي إلى التأثير على حركية وديناميكية الأدوية وان النقص الوراثي يؤدي إلى اختلافات واسعة في استجابة الأشخاص للدواء مثلاً نقص G-6-PD يؤثر على ايض السلفنميدات , الكينين , الكلوكورين , حامض النالدكسك , مينادايون .....الخ ، ويختلف الأشخاص في قدرتهم على أستلة الكثير من الادويه مما يعطي تفاوتات كبيره في الاستجابة . كما ان البعض لاقدرة لهم على أكسدة الفينيتوين مما يؤدي إلى ظهور التسمم ضمن مستوى الجرع الطبيعية للدواء . وينتقص بعض الأشخاص الإنزيمات التي تعيد الشكل المختزل لفيتامين K مما يؤدي إلى مقاومتهم الأدوية المانعة للتجلط من نوع الكومارينات ، وهناك الكثير من الفروقات الوراثيه في الاستجابة للادويه .

6-الحالات المرضية

- أمراض الجهاز الهضمي – المعدة والأمعاء لتأثيرهما على الامتصاص والكبد لتأثيره على ايض الأدوية .
- أمراض الكلى – لتأثيرها على طرح الدواء .
- أمراض القلب – لتأثيرها على توزيع السوائل داخل وخارج الدورة الدموية وحجم الدورة الدموية والتجهيز الدموي للأعضاء وبالتالي على حجم التوزيع الدوائي .

العوامل التي تؤثر في اختيار طرق إعطاء الدواء

1-الخصائص الكيمياوية والفيزياوية للدواء (صلب , سائل , غاز , ذوبانية , ثباتية .... الخ).

2-مكان الفعل (موضعي , جهازي).

3-سرعة وتمام الامتصاص للدواء في مناطق الحقن المختلفة مقارنة بالسرعة المطلوبة للاستجابة وبداية الفعل وفترة الفعل .

4-مدى تأثير عصارات الجهاز الهضمي عليه ومدى تأثره بأيض المرور الأول .

5-حالة المريض (واعي , فاقد الوعي , لديه قيء, لديه إسهال .....الخ) .

الحركيات الدوائيه Pharmacokinetics

طرق إعطاء الأدوية

ان الذي يحدد طريق إعطاء الدواء هو الخصائص الكيمياوية والفيزياوية للدواء والهدف العلاجي ، وهل المطلوب تأثيرا موضعيا او جهازيا ، سريعاً او بطيئاً .

1- الإعطاء عن طريق الفم Oral administration

ان الإعطاء عن طريق الفم هي الطريقة الأكثر شيوعاً لإعطاء الدواء كما أنها الطريقة الأكثر أمانا والأكثر قبولا من قبل المرضى والأكثر اقتصادية إذ أنها لا تحتاج استخدام المحاقن الطبية او التعقيم . اما سلبيات هذه الطريقة من الإعطاء فهي عدم إمكانية استخدامها لبعض الأدوية بناءاً على حالة وخصائص الدواء الفيزياوية (مثل الأدوية القطبية) ، كما ان الإعطاء عن طريق الفم لا يمكن استخدامه مع القيء كما ان امتصاص الدواء فيه غير منتظم ويتأثر بالغذاء وبالأدوية الأخرى، وان بعض الأدوية يحصل لها الايض في ظهارة الأمعاء وبعض الأدوية تتأيض بالمرور الأول على الكبد first pass metabolism قبل ان تصل الدورة الدموية.

2- الإعطاء عن طريق الحقن

أ- الحقن عن طريق الوريد intravenous administration

يعتبر طريق الحقن في الوريد عبارة عن إلقاء الدواء مباشرة في الدورة الدموية مختصراً لفترة امتصاص الدواء المطلوبة لكي يصل الدواء إلى الدورة الدموية عند إعطائه بأي طريق آخر ، لذا فان هذا الطريق هو طريق الطوارئ حينما يكون الفعل السريع للدواء مطلوباً، كما ان هذا الطريق من الإعطاء يعد ملائما لحقن حجوم كبيرة من الدواء ، كما في حقن السوائل الوريدية . كما انه ملائما للمواد المخرشة لأنها ستخفف عن الحقن مباشرة خصوصا مع الحقن البطيء خصوصا وان جدران الاوعيه الدمويه غير حساسه نسبيا ، غير ان هذا الطريقة غير ملائمة للمحاليل الزيتية او المواد غير الذائبة كما انه يعتبر الطريق الأكثر خطراً more risky لاحتمالية التلوث الجرثومي وكذلك صعوبة المعالجه الطبيه عند الحقن الوريدي لجرع الفائضة او لمواد السامة .

ب- الحقن عن طريق العضل intramuscular administration

ان المحاليل المائية تمتص سريعا عن طريق العضل أسرع من الإعطاء الفمي وعموما يعتمد الامتصاص على منطقة الحقن من حيث تجهيزها الدموي وتفاوت الامتصاص بين البدناء والضعاف ويكون الامتصاص من منطقة الحقن العضلي سريعا للمحاليل المائية وبطيئا للمحاليل الزيتية كما ان هذا الطريق ملائم للمحاليل غير الذائبة او الزرعات الدوائية implants غير انه غير ملائم للحجوم الكبيرة (يحقن عادة 5-10 مل) من الأدوية كما ان الكثير من الأدوية المخرشة تحدث الألم وربما التنخر في منطقة الحقن .

جـ- الحقن تحت الجلد subcutaneous administration

يستخدم هذا الطريق فقط للأدوية غير المخرشة ومع الأدوية المخرشة قد يحصل الألم والتنخر وربما انسلاخات . الامتصاص من هذا الطريق يعتبر بطيئا وهو أبطأ للمحاليل غير الذائبة مقارنة بالمحاليل الذائبة كما ان إعطاء الدواء مع الأدوية القابضة للأوعية الدموية يؤدي إلى إبطاء الامتصاص ، كما تستخدم زرعات الادويه implants بهذا الطريق ليكون الامتصاص منها بطيئا وتعطي فعلا دوائيا لأسابيع او أشهر . ان هذا الطريق غير ملائم للحجوم الكبيرة من الادوية .

د- الحقن بطرق خاصة

الحقن في الأدمة : وتستخدم هذه الطريقة من الحقن عند إعطاء بعض اللقاحات مثل لقاح التدرن الرئوي BCG لذا فان هذه الطريقة تستخدم لأهداف خاصة .

- الحقن في الشريان intra-arterial : أحيانا تقتضي الحاجة لحقن الدواء في الشريان مثلا إذا أريد انتشار الدواء فقط في المنطقة التي يغذيها الشريان الذي يجري الحقن فيه . كما ان هذه الطريقة قد تستخدم لحقن بعض المواد التشخيصية وهو مع ذلك يعد طريقا خطراً ويستخدم فقط من قبل أصحاب الخبرة .

- الحقن الشوكي : ان حاجز الدم- السائل المخي الشوكي يحد من عبور الكثير من الأدوية لذا فعندما يكون فعل الدواء (مثلا في التهاب السحايا ، وخمج الجهاز العصبي الحاد) مطلوبا يعطى الدواء بالحقن الشوكي كما تعطى المخدرات الموضعية بالحقن الشوكي لإحداث التخدير لناحية من الجسم فقط .

- الحقن في البريتون (الخلب) intraperitoneal : ان التجويف البريتوني يتيح مساحة امتصاص واسعة حيث يدخل الدواء بسرعة إلى الدورة الدموية ، ان هذا الطريق هو طريق يستخدم غالبا لحقن الحيوانات المختبرية ، ومن النادر استخدامه في الإنسان لتفادي انتقال الخمج وحصول التهاب البريتون او حدوث التصاقات بعد الحقن .

- الحقن في المفصل : ويستخدم هذا النوع من الحقن إذا كان التأثير المطلوب تأثيرا موضعيا.

3**- التطبيق الموضعي** : ويعني التطبيق المباشر للدواء على الجلد او الأغشية .

- التطبيق على الأغشية المخاطية : ويشمل تطبيق الدواء على ملتحمة العين ، الأنف ،المهبل ، القولون ،المبال ، الجهاز التنفسي العلوي مثل استخدام البخاخات ، الحبوب تحت اللسان مثل موسعات الأوعية الدموية لعلاج الجلطة القلبية او استخدام التحاميل المهبلية والشرجية والحقنات المستقيمية ، وغالبا ما يكون الهدف هو التأثير الموضعي للدواء ولكن قد يكون الهدف هو تأثير جهازي مثل إعطاء القطرات الأنفية للهرمون المانع للابالة او إعطاء الحبوب تحت اللسان لعلاج الجلطه ، وعموما يمتاز الامتصاص من الأغشية المخاطية بكونه امتصاصا سريعا .

- التطبيق على الجلد : وغالبا مايستعمل إذا كان المطلوب تأثيرا موضعيا للدواء مثل المراهم والكريمات التي تستخدم لعلاج الإصابات الفطرية كما تستخدم الرقع الدوائية عبر الأدمة transdermal patch وغالبا مايكون استخدامها لكي يمتص الدواء عبر الأدمة إلى الدورة الدموية ليعطي تأثيرا جهازياً وغالبا ماتكون المستحضرات بطيئة التحرر لكي تعطي فعلا طويلا مثل رقعة النايتروكلسرين .

امتصاص الأدوية drug absorption

الامتصاص: هو عبور الدواء من منطقة الإعطاء إلى الدورة الدموية.

عبور الأدوية عبر الأغشية الخلوية :

يتم عبور الأدوية عبر الأغشية الخلوية بعدة آليات ومنها الترشيح ، الانتشار المنفعل ، والنقل الخاص (العبور الميسر ، النقل الفعال ، الاستشراب او البلعمة) .

- **الترشيح infiltration** : وهو عبور يحدث مع الانحدار في التركيز على طرفي الغشاء الخلوي ، حيث يعبر الدواء خلال الثقوب pores في أغشية الخلايا ، وان حجم هذه الثقوب في اغلب الأنسجة من 4-7 انكستـــروم (4-7 A°) لذا فأن الأدوية التي يكون وزنها الجزيئي اكبر من 100 لاتستطيع العبور بهذه الطريقة . وعموما لاتعتبر هذه الطريقة من العبور هي الطريق الرئيسيه لعبور الأدوية .

- **الانتشار المنفعل passive diffusion** : وهذا النوع من العبور يجري مع الانحدار في التركيز على طرفي الغشاء الخلوي من خلال مرور جزيئات الدواء عبر الطبقات الدهنية للغشاء بالانتشار المنفعل .الأدوية الذائبة في دهون الغشاء تعبر بشكل أسرع وكلما كان الدواء اقل تأينا كلما كان أكثر ذوبانا وعبورا بهذه الطريقة لان الايونات غير ذائبة في الدهون ومن الجدير بالذكر ان درجة التأين للدواء تعتمد على الحامضية PH على طرفي الغشاء . وكلما كان الانحدار في تركيز المادة على طرفي الغشاء كبيرا كلما كان العبور أسرع.

- **النقل الخاص specialized** : ويضم عدة أنواع من النقل او عبور الأدوية ومنها :
  - **النقل الميسر facilitated** : وهو عبور يجري مع الانحدار في التركيز ويحتاج إلى ناقل carrier حيث يعمل بروتين الغشاء الخلوي كناقل ، يرتبط الدواء مع الناقل البروتيني ثم يقوم هذا الناقل بتحرير جزيئة الدواء في الجانب الثاني من الغشاء . وتعبر بهذا النوع من العبور الكثير من الأدوية والكيمياويات مثل عبور الأحماض الامينية إلى الدماغ كما في عبور دواء لـ - دوبا (في علاج مرض باركسون) او عبور النيوكليوسيدات المضادة للأيض (في علاج السرطان او الأمراض الفايروسية) .
  - **النقل الفعال active transport :** وهو عبور ينتقل به الدواء ضد الانحدار في التركيز ويحتاج هذا العبور إلى ناقل carrier وطاقة . ان هذا النوع من العبور يتميز بأحتمالية الإشباع ، كما قد يحصل التنافس بين الكيمياويات على هذا النوع من العبور .

- **الاستشراب او البلعمة pinocytosis / phagocytosis** : قد تنتقل بعض الأدوية التي لها وزن جزيئي اكبر من 900 بواسطة الاستشراب او البلعمة مثل البروتينات وسموم الكزاز وسموم الدفتريا وبعض الانتيجينات . حيث تلتصق جزيئة الدواء بغشاء الخلية وينبعج الغشاء ليحتوي جزيئة الدواء في هذا الانبعاج ، ثم ينفصل هذا الانبعاج على شكل حويصلة vesicle تحوي الدواء ثم يلتحم بالجانب الآخر من الغشاء محررا الدواء إلى الجانب المقابل .

العوامل المؤثرة على الامتصاص:

حامضية PH منطقة الامتصاص وثابت تأين Pka الدواء :

ان اغلب الادوية اما ان تكون حوامض ضعيفة (HA) او قواعد ضعيفة (BA) . ان الادوية تتواجد في أي بيئة بشكل متأين وغير متأين . ويعتبر الجزء غير المتأين هو الجزء الذائب في الدهون وبالتالي هو الجزء الذي يستطيع عبور الغشاء الخلوي . لذا فأن العامل الذي يتحكم بالامتصاص هي النسبة بين الجزء المتأين والجزء غير المتأين للدواء ، وهذه النسبة تتأثر بعاملين هما الحامضية في منطقة الامتصاص وثابت التأين pka للدواء وهذه العلاقة توضع على شكل معادلات :

للحامض $$PH = Pka + \log \frac{\text{الجزء المتأين}}{\text{الجزء غير المتأين}}$$

للقاعدة $$PH = Pka + \log \frac{\text{الجزء غير المتأين}}{\text{الجزء المتأين}}$$

وان هذه المعادلة تفيد في تحديد كمية الدواء التي ستتواجد على طرفي الغشاء الذي يفصل بين وسطين يختلفان في الحامضيه(PH)، فأن PH المعدة هو (5-1ر1) و PH بلازما الدم (4ر7) .

ومن خلال المعادلات اعلاه فأن الحامض الضعيف يكون تأينه قليلا في الوسط الحامضي لذا يكون امتصاصه من المعدة ، اما القاعدة الضعيفة فيكون تأينها قليلا في الوسط القاعدي فيكون امتصاصها من الامعاء .

وحينما يدخل الدواء الى الدورة الدموية فأنه يصبح عالي التأين في PH البلازما ويصبح غير ذائب في الدهون ولايستطيع بعد ذلك العودة الى منطقة الامتصاص وتسمى هذه العمليه بالاحتجاز الايوني ionic trapping.

وان عبور الجزء غير المتأين من الدواء الى الدوره الدمويه سيخل بالتوازن بين الجزء المتأين والجزء غير المتأين من الدواء في الجهاز الهضمي مما يؤدي الى اتحاد الايونات لاعطاء جزيئات غير متأينة لاعادة التوازن وان هذه الجزيئات غير المتأينة (الذائبة في الدهون) يصبح بمقدورها العبور فتعبر وتتأين وتحجز في الدم وهكذا حتى تعبر كل جرعة الدواء من الجهاز الهضمي الى الدم .

- الوسط الناقل للدواء فمثلا ان الدواء المعطى عضليا سيكون امتصاصه اسرع اذا كان الدواء في وسط مائي مقارنة بوسط زيتي ، وان سرعة الامتصاص من الدواء الصلب المعطى فميا تتأثر بسرعة انحلال الدواء من الوسط dissociation وتحرره منه .

- كما ان امتلاء او فرغان المعدة له بالغ التأثير في الامتصاص اذ ان اعطاء الكثير من الادوية مع الغذاء يؤدي الى تخفيف الدواء وتأخير امتصاصه ان كان امتصاصه من المعدة ، كما ان الغذاء يؤدي الى تأخير افراغ المعدة فيتأخر امتصاص الدواء ان كان امتصاصه من الأمعاء . ومن الجدير بالذكر ان الادوية او الامراض التي تقلل او تزيد من حركة الجهاز الهضمي لها تأثير كبير على فرصة امتصاص الدواء فأن بعض الادوية التي تسرع افراغ المعدة مثل الميتكلوبرمايد تقلل فرص امتصاص الادوية من المعدة ، كما ان حالات الاسهال تقلل فرص امتصاص الادوية من الامعاء . كما ان بعض انواع الاغذية تعمل معقدات مع

الادوية وتعيق امتصاصها مثل تعاطي الاغذية التي تحوي منسوب عالي من الكالسيوم ، كالحليب والبيض مع التتراسايكلين ، حيث ان الكالسيوم يكون معقدات مع التتراسايكلين ويعيق امتصاصه .

- كما ان الامتصاص يتأثر بالسطح المؤهل للأمتصاص فكلما زاد السطح المؤهل للأمتصاص زادت نسبة وسرعة الامتصاص فمثلا ان سطح الامتصاص في الامعاء اكثر مئات المرات من سطح الامتصاص للمعدة.

- كما ان كثافة الشبكة الشعرية في منطقة الاعطاء وسرعة التغذية او الارتشاح الوعائي للمنطقة لها تأثير كبير على سرعة ونسبة الامتصاص .

- قد يعاق الامتصاص من الحقن تحت الجلدي بأعطاء قابضات الاوعية الدموية وقد يسرع باقلال المقاومه للأمتصاص بأعطاء انزيم الهيالورونديز .

- ان طرق الاعطاء والخصائص الكيمياوية والفيزياوية للدواء والتي تم التطرق اليها في اماكن عدة لها تأثيرات كبيرة على سرعة الامتصاص .

التوافر الحيوي bioavailability :

وهو النسبة من الجرعة المعطاة التي تصل الدورة الدموية

ويحدد التوافر الحيوي بمقارنة تركيز الدواء في البلازما عند اعطاء الدواء بأي طريقة ، مقارنة بتركيزه عند اعطائه وريديا . عندما يعطى الدواء عن طريق الفم فأن جزء من الدواء يصل الى البلازما ، وعندما يوضع رسما بيانيا لتركيز الدواء في البلازما مقارنة بالوقت فبالامكان حساب المنطقة تحت المنحني area under curve (AUC) هذا المنحني يعكس سعة امتصاص الدواء . التوافر الحيوي للدواء المعطى فميا هو نسبة المنطقة المحسوبة للأعطاء الفمي مع المنطقة المحسوبة للأعطاء الوريدي .

$$\text{التوافر الحيوي} = \frac{\text{المنطقة تحت المنحني للدواء فميا}}{\text{المنطقة تحت المنحني للدواء وريديا}} \times 100$$

$$\text{Bioavailability} = \frac{\text{AUC(oral)}}{\text{AUC (injected)}} \times 100$$

العوامل التي تؤثر على التوافر الحيوي :

1- ايض المرور الاول first – pass hepatic metabolism : حيث عندما يمتص الدواء من المسلك المعدي المعوي فأنه يدخل الدورة البابية الكبدية قبل ان يدخل الدورة الدموية . اذا كان الدواء يؤيض سريعا في الكبد فأن كمية الدواء غير المتأيض التي تصل الى الدورة الدموية ستكون اقل من الدواء الذي لايتأيض سريعا . وهذا ما يتم حسابه عند احتساب جرعة الدواء ولذلك يلاحظ هناك فروق واسعة في جرعة الدواء الذي يتعرض لايض المرور الاول عند اعطائه فميا مقارنة بطرق اعطائه الاخرى ، مثل المورفين يعطى

بجرعة 2-6 ملغم وريديا و10 الى 50 ملغم فميا حيث ان التوافر الحيوي للجرعة الفمية 4/1 من التوافر الحيوي للجرعة الوريدية .

2- امتصاصية الدواء : كل العوامل التي تؤثر على الامتصاص الوزن الجزيئي ، الذوبانية ، الثبات الكيمياوي لجزيئات الدواء ، طبيعة تشكيل الدواء ، حجم الجزيئات particle size ، نوع الملح salt form ، نوع وحجم البلورات crystal form وجود الفراغات excipients والوسائط vchicles كلها تعد عوامل مؤثره على التوافر الحيوي للدواء .

الارتباط بالبروتين protein binding

ان قيمة الارتباط بالبروتين غالبا ماتعطى كنسبة . ان التوافر الحيوي للدواء وفعاليتة تتأثر بنسبة ارتباطه بالبروتين في البلازما . الدواء الاقل ارتباطا يعني ان النسبة الحرة من الدواء عالية وهي النسبة التي تنتشر في الجسم وتعطي الفعل الدوائي . ان بروتينات الدم التي ترتبط بها الادوية تتضمن الالبومين albumin ، اللايبوبروتينات lipoprotein ، الكلايكوبروتينات glycoprotein وألفا وبيتا وكامـــا كلوبيوليـــــــــن (ά , β , γ globulins) لذا فأن الدواء في الدم يتواجد بشكلين شكل مرتبط بالبروتين وشكل حر ، في اغلب الحالات يكون ارتباط الدواء بالبروتينات ارتباطا معكوسا reversible

التركيز الكلي للدواء في البلازما (Dp) = الدواء المرتبط بالبروتينات(Db) + الدواء الحر (Df)

ان طبيعة الدواء هل هو حامض او قاعدة قوية او حامض او قاعدة ضعيفة او متعادل neutral تحدد طبيعة الارتباط ببروتين واحد او عدة بروتينات (الالبومين ، الكلايكوبروتين ، اللايبوبروتين) ، ولكن البروتين الاكثر اهمية في الارتباط بالادوية هو الالبومين . الالبومين يستطيع الارتباط مع الادوية الحامضية والقاعدية بأواصر فان درفال ، ارتباط كاره للماء hydrophobic bounding ، ارتباط هايدروجيني ، واصرة ايونية . الكلايكوبروتين يرتبط بالادوية القاعدية واللايبوبروتين يرتبط بالادوية القاعدية والمتعادلة . ان ارتباط الدواء بالبروتين يؤثر على توزيع الدواء في الجسم حيث ان معقد الدواء-البروتين لايستطيع النفاذ من طبقة الدهنيات الفسفورية الثنائية للأغشية الخلوية ، بما في ذلك اغشية الشعيرات الدموية واغشية الكبيبات الكلوية وحاجز دم الدماغ . كما ان الدواء المرتبط بالبروتين لايتعرض للعمليات الايضية والطرح ولان كمية الدواء المرتبطة وكمية الدواء الحرة يوجدان في حالة توازن لذا فأن الارتباط بالبروتين يمثل خزينا لاطالة عمر الدواء اذ انه يؤدي الى اطالة عمر نصف الدواء حيث ان تأيض وطرح الجزء الحر من الدواء يؤدي الى تحرير جزء من الدواء المرتبط بالبروتين للمحافظة على التوازن وهكذا .

وعموما فأن اعطاء الادوية بجرع عالية يؤدي الى زيادة التركيز الحر منها لان الجرع العالية تؤدي الى اشباع saturation بروتينات البلازما ، كما ان نقص بروتينات البلازما hypoproteinemia كما في سوء التغذية وامراض الكبد والكلى قد يؤدي الى خفض نسبة ارتباط الدواء بالبروتين وزيادة نسبة الحر وبالتالي زيادة سميته مما يقتضي خفض جرعة الدواء الذي يتمتع بنسبة ارتباط عالية بالبروتين في مرضى نقص البروتين . كما يحصل تداخل بين الادوية على ارتباطها بالبروتين ويحصل ازاحة من قبل احدهما للثاني مؤديا الى زيادة تركيزه الحر وبالتالي سميته وان ذلك ينبغي ان يؤخذ بنظر الاعتبار عند استخدام ادوية متعددة في العلاج .

توزيع الدواء Drug distribution

توزيع الدواء هو انتقاله من الدورة الدموية الى الانسجة . حينما يصل الدواء الى الدورة الدموية فأن السرعة التي يصل بها الى انسجة وسوائل الجسم تعتمد على عدة عوامل منها :

- نفاذية الشعيرات الدموية capillary permeability للأنسجة المختلفة .
- الجريان الدموي للنسيج او معدل ارتشاح الدم للنسيج perfusion rate .
- التفاوت في الحامضية PH بين الدم والانسجة المختلفة .
- آليات عبور الدواء transport mechanism الى الانسجة المختلفة .
- خصائص النفاذية permacability characteristics لبعض الاغشية ووجود الحواجز(حاجز الدم - الدماغ ، حاجز الدم - المشيمة ، حاجز الدم - الخصى)

حجم التوزيع الظاهري volume of distribution :

ان حجم التوزيع الظاهري هو حجم سوائل الجسم التي ينتشر فيها الدواء وبالأمكان تقسيم سوائل الجسم الى

- السوائل خارج الخلايا extracellular وتكون 20 % من مجموع ماء الجسم وتضم البلازما والسوائل الخلالية interstitial .
- السوائل الخلوية cellular وتكون 80 % من ماء الجسم وان هذه النسبة تتأثر بالجنس والعمر والحمل وكمية الشحوم في الجسم .

فاذا كان الدواء يتميز بوزن جزيئي عالي او يرتبط بنسبة عالية ببروتينات البلازما فغالبا ما يتركز في البلازما وهذا يعني ان الدواء ينتشر في 6% من وزن الجسم او 4 لتر من سوائل الجسم في شخص وزنه 70 كغم .

ولكن اذا كان الدواء يتميز بوزن جزيئي قليل لكنه محب للماء hydrophilic فيدخل السائل الخلالي لكنه لايستطيع الدخول الى السائل الخلوي لذا فأن الدواء ينتشر في حجم يساوي حجم سائل البلازما والسائل خارج

الخلوي وهذا يعادل 20% من وزن الجسم او 14 لتر من سوائل الجسم في شخص يزن 70 كغم . واذا كان الدواء له وزن جزيئي قليل وكاره للماء hydrophobic يستطيع ان يتحرك من الدورة الدموية الى السائل الخلالي وعبر اغشية الخلايا الى السوائل داخل الخلايا ، أي ينتشر في كل سوائل الجسم ، حوالي 60% من وزن الجسم او 42 لتر في شخص وزنة 70 كغم .

ان حجم التوزيع الظاهري للدواء (Vd) من الممكن تحديده

$$\text{تركيز الدواء في البلازما} = \frac{\text{الكمية الكلية من الدواء في الجسم (الجرعة المعطاة)}}{\text{حجم التوزيع الظاهري}} \quad [C = D/Vd]$$

$$\text{حجم التوزيع الظاهري} = \frac{\text{الكمية الكلية من الدواء في الجسم (الجرعة المعطاة)}}{\text{تركيز الدواء في البلازما}} \quad [Vd = D/C]$$

فأذا ما اعطي دواء بجرعة 40 ملغم ، وكان تركيزه في البلازما 2 ملغم / لتر فأن حجم التوزيع الظاهري = 40 ملغم / 2 ملغم / لتر = 20 لتر .

عمر النصف البلازمي plasma half-life (t 1/2)

وهو الوقت اللازم لان يختفي نصف تركيز الدواء في البلازما ، او هو الوقت اللازم لان تصفى البلازما من نصف تركيز الدواء .

وحينما يؤخذ مثلا دواء يتميز بأنتشار احادي التجويف one compartment وحركية الطراز الاول ويعطي وريديا فبالامكان الحصول على :

- مرحلة هبوط سريعة للدواء نتيجة توزيع الدواء في الانسجة .
- مرحلة هبوط تدريجي نتيجة ازالة الدواء .

اي ان هناك عمري نصف (عمر نصف التوزيع وعمر نصف الازالة) ، من الممكن الحصول عليهما من مرحلتي انحدار التركيز بعد اعطاء الدواء . وان عمر نصف الازالة الذي يحتسب من المرحلة الثانية هو ما يطلق عليه عمر النصف للدواء .

ويحسب عمر النصف $[\, t\frac{1}{2} = 0.693 \times \frac{v}{cl} \,]$

حيث (*V*) هو حجم التوزيع الظاهري و cl هي التصفية .

وعموما تحدث ازالة كاملة للدواء بعد مرور 4-5 اعمار نصف الدواء

- في عمر النصف الاول : فأن 50% من الدواء يزال .

- في عمر النصف الثاني : فأن 75% (%25+50) من الدواء يزال .
- في عمر النصف الثالث فأن 87.5% (%12.5+25+50) من الدواء يزال .
- في عمر النصف الرابع فأن 93.75% (%6.25+12.5+25+50) من الدواء يزال .

وللأدوية التي تتبع حركية الطراز الاول فأن عمر النصف يبقى ثابتا لان حجم التوزيع الظاهري (*vd*) والتصفية (*cl*) لاتتغير مع الجرعة . ولكن الادوية التي تتمتع بحركية الطراز الصفري فأن عمر النصف يزداد مع الجرعة لان التصفية تقل كلما زادت الجرعة .

اعادة التوزيع redistribution :

ان الدواء الذي يتميز بذوبانية عالية في الدهون فأنه يتوزع سريعا الى الانسجة التي تتمتع بتغذية دموية عالية مثل الدماغ والقلب والكلى ، غير ان هذا الدواء وبسبب ذوبانيته العالية يعود من هذه الانسجة الى الدم وينخفض مستواه في هذه الانسجة سريعا ، فأذا ماكان فعله فيها ، فأن فترة الفعل ستكون قصيرة بسبب اعادة التوزيع كما يحصل مع المخدر الوريدي الثايوبنتال الذي ينتهي فعله خلال دقائق بسبب اعادة التوزيع وليس بسبب الازالة او التصفية من الدورة الدموية .

ومن الجدير بالذكر وجود حاجزين هما الحاجز الدموي-السائل الدماغي النخاعي ، والحاجز الدموي- النخاعي . وهذان الحاجزان في الظفيرة المشيمية وفي اغشية الشعيرات النسيجية من كل مناطق الدماغ ماعدا الغدة تحت المهاد والغدة الصنوبرية pineal والمنطقة المنخفضة area pastrema حيث تنتشر المواد بسهولة الى الانسجة وهذا الانتشار مهم جدا لان هذه المناطق الدماغية تحوي مستقبلات حسية تستجيب للعديد من المتغيرات في سوائل الجسم كتركيز الكلوكوز وازموزية الدم وهذه الاستجابة توفر تغذية راجعة للمحافظة على فسلجة الجسم بحدودها الطبيعية . وبصورة عامة فأن هذين الحاجزين نفاذين للأوكسجين وثاني اوكسيد الكاربون والماء ومعظم المواد الذائبة في الدهون وحتى الادوية التي تتمتع بهذه الصفة. غير انهما لاينفذان البروتينات ومعظم الجزيئات الكبيرة غير الذائبة في الدهون فيحولان دون دخول الكثير من الادوية .

ان سبب عدم نفاذية هذه الحواجز هو الاتصال المحكم tight junctions بين الخلايا البطانية للشعيرات الدموية ، أي ان هذه الخلايا تكون مندمجة تقريبا بحيث لاتوفر مساما او ثقوبا لنفاذ المواد كما هو الحال في الشعيرات الدموية في انسجة الجسم الاخرى .

كما يوجد حواجز اخرى مثل حاجز الدم-المشيمة وحاجز الدم-الخصى وهي حواجز تشريحية ايضا وتؤدي ذات العمل في الحد من دخول الكثير من الادوية لتفادي تأثيراتها الضارة على الخصى او الجنين .

الايــض Metabolism

وهو مصطلح يشير الى التحوير الكيمياوي للدواء في الجسم الحي . وان هذا التحوير قد يؤدي الى :

1- تنشيط او زيادة فعالية بعض الأدوية خصوصا تلك التي تعطى كطلائع دوائية drug precursor حيث تتحول في الجسم الى مركب فعال فمثلا ان الليفودوبا غير فعال يتحول الى دوبامين ، ليكون فعالا في النوى القاعدية في مرض الباركسون .

2- الحفاظ على فعالية المركب أي ان الدواء فعال ومؤيضه يمتلك فعالية ايضا والذي قد يكون اكثر او اقل فعالية من الدواء الاصلي مثل الديازيبام يتأيض الى اوكسازيبام الأكثر فعالية من الديازيبام والأسيتوفنيتيدين acetophenetidin يتحول الى باراهايدروكسي استينلايد p-hydroxyacetanilid وهو اقل فعالية من الدواء الاصلي .

3- يثبط فعالية الدواء الأصلي : أي ان الدواء الفعال يتأيض الى مركب غير فعال مثل مؤيضات الفينوباربيتال والكثير من الأدوية الأخرى .

تفاعلات ايض او تحوير الأدوية

ان تفاعلات تحوير الأدوية خصوصا تلك التي تحصل في الكبد تقسم الى مرحلتين . المرحلة الأولى وتضم التفاعلات التي تتم بواسطة الأنزيمات المايكروسومية microsomal enzymes والتي تتضمن تفاعلات الأكسدة والاختزال والتحلل المائي وتحويل المركب الأليفاتي الى مركب حلقي cyclization ، وتحويل المركب الحلقي الى أليفاتي decyclization ، وهذه التفاعلات قد تنشط الدواء او تثبطه او تحافظ على فعاليته . وان نواتج تفاعلات المرحلة الأولى تدخل في تفاعلات المرحلة الثانية ، المرحله الثانيه هي مرحلة الأقتران حيث يقترن الدواء بمركبات اخرى وغالبا يصبح غير فعال وذائب في الماء ويسهل طرحه .

المرحلة الأولى		oxidation اكسدة	المرحلة الثانية	نتائج مقترنه
الدواء	←	reductionاختزال	←	
تنشط او تثبيط او		hydrolysis تحلل مائي	غالبا يفقد الدواء	conjugated
تحافظ على فعالية الدواء			فعاليته	products

تفاعلات المرحلة الاولى :

تفاعلات الأكسدة : هي العملية الأساسية في تفاعلات المرحلة الأولى التي تتم بواسطة الأنزيمات المايكروسومية وهناك انواع عديده من تفاعلات الأكسدة ومنها ، اضافة الهايدروكسيل للحلقة العطرية aromatic hydroxylation ، ازالة الألكيل المرتبط بالأوكسجين O-dealkylation ، ازالة الالكيل المرتبط بالنايتروجين N-dealkylation ، تكوين السلفوكسايد sulfoxide ، اضافة الهايدروكسيل الى السلسة الجانبية side-chain hydroxylation ، ازالة المجموعة الامينية deamination او ازالة المجموعة الكبريتية desulfuration غيرها ، انظر شكل رقم3 .

$R{-}CH_3 \xrightarrow{[P_{450}O]} R{-}CH_2{-}OH$	ALIPHATIC OXIDATION
$CH_3C(=O){-}NH{-}C_6H_5 \rightarrow [CH_3C(=O){-}NH{-}C_6H_5O]$ (Arene oxide) $\rightarrow CH_3C(=O){-}NH{-}C_6H_4{-}OH$	AROMATIC HYDROXYLATION
$R{-}NH{-}CH_3 \rightarrow [R{-}NH{-}CH_2OH] \rightarrow RNH_2 + HCHO$	N-DEALKYLATION
$R{-}O{-}CH_3 \rightarrow [R{-}O{-}CH_2OH] \rightarrow ROH + HCHO$	O-DEALKYLATION
$R{-}S{-}CH_3 \rightarrow [R{-}S{-}CH_2OH] \rightarrow RSH + HCHO$	S-DEMETHYLATION
$R{-}CH(NH_2){-}CH_3 \rightarrow [R{-}C(OH)(NH_2){-}CH_3] \rightarrow R{-}C(=O){-}CH_3 + NH_3$	OXIDATIVE DEAMINATION
$R{-}S{-}R \rightarrow [R{-}S(OH){-}R]^+ \rightarrow R{-}S(=O){-}R$	SULFOXIDE FORMATION
$(CH_3)_3N \rightarrow [(CH_3)_3N{-}OH]^+ \rightarrow (CH_3)_3N{=}O$	N-OXIDATION
$R{-}NH{-}R \rightarrow R{-}N(OH){-}R$	N-HYDROXYLATION

شكل رقم 3 : انواع تفاعلات الاكسده في المرحله الاولى من الايض

ومن الممكن تلخيص تفاعلات اكسدة الدواء بالخطوات التالية :

- الدواء (RH2) يرتبط مع السايتوكروم ب 450 في شكله المؤكسد (مع Fe^{+3} في السايتوكروم) ليكون معقد دواء-سايتوكروم ب 450 .

- NADPH يتكون من NADP بفعل كلوكوز-6-فوسفات ديهايدروجينيز وانزيمات اكسدة اخرى.

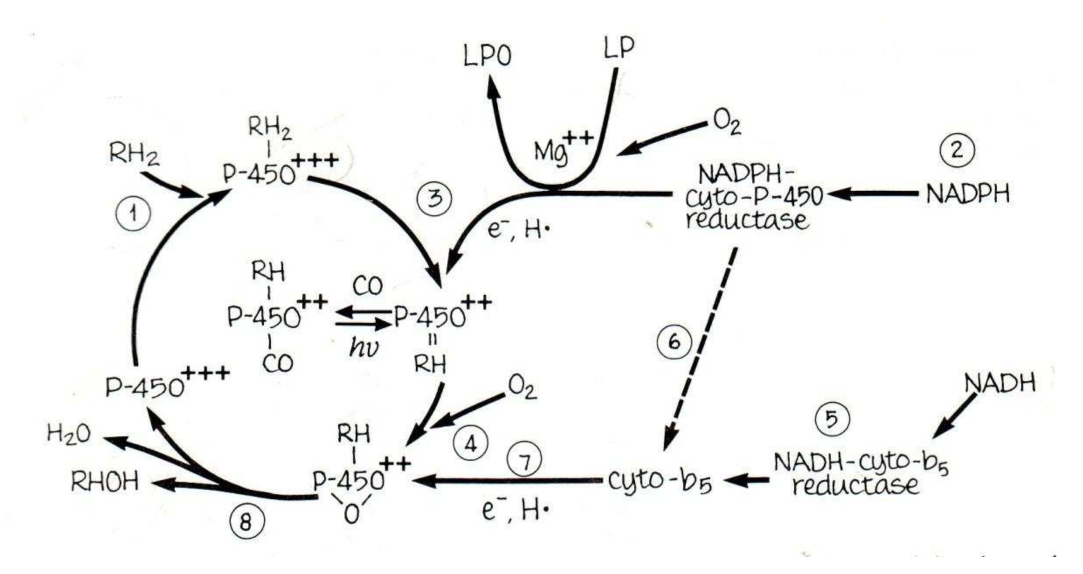
- ان معقد الدواء-سايتوكروم ب 450 يختزل بواسطة فليفوبروتين-NADPH-سايتوكروم ب 450 ردكتيز الذي ينقل بروتون والكترونين من NADPH . هذا النقل يحتاج دهنيات فسفورية ثابتة حراريا من غشاء الشبكة الاندوبلازمية الناعمة الكبد smooth endoplasmic reticulum ويحتاج الى مغنسيوم Mg^{+2} واوكسجين ، ولكن دور الدهنيات الفسفورية غير معروف .

- ان مركب الدواء- سايتوكروم ب 450 المختزل يؤكسد بجزيئة اوكسجين .

- ان انزيم NADH – سايتوكروم ب 5 ردكتيز ينقل البروتون الثاني والكترونين من NADH الى السايتوكروم ب 5 .

- معقد الدواء- سايتوكروم ب 450 اخيرا ينفصل الى جزيئة دواء مؤكسد (RHOH) وجزيئة ماء وسايتوكروم ب 450 مؤكسد حر الذي يدخل دورة تفاعل اخرى .

يظهر شكل رقم 4 تفاعلات الايــض التي تتم بواسطة السايتوكروم ب 450 والنواتج الايضية .



شكل رقم 4: تفاعلات الايــض التي تتم بواسطة السايتوكروم ب 450 والنواتج الايضية

تفاعلات الأختزال reduction : وهو تفاعل يتم ايضا من خلال انزيمات السايتوكروم ب-450 وتعمل بأتجاه معاكس للأكسدة كما يحصل في ايض الكلورفينيكول وكلورل هايدريت .

تفاعلات التحلل المائي hydrolysis : وفي هذا التفاعل يتم كسر جزيئة الدواء واضافة جزيئة ماء ، كما يحدث للأسترات بواسطة انزيم الاستريز

$$Ester + H_2o \xrightarrow{Esterase} acid + alcohol$$

ويحصل نفس الشي للأميدات بأنزيم الأميديز كما في الأيض الذي يحصل للمخدرات الموضعية مثل الليدوكايين والبروكايين، ويحدث التحلل المائي في الكبد والأمعاء والبلازما وفي انسجة اخرى.

- تحويل المركب الاليفاتي الى حلقي cyclization : وفي هذا التفاعل يتم تكوين مركب حلقي من السلسلة الكيمياوية الاليفاتية للدواء كما في ايض دواء البروكوانيلproguanil .
- تحويل المركب الحلقي الى اليفاتي decyclization : وفي هذا التفاعل يتم فتح التركيب الحلقي ويتحول الدواء الى مركب اليفاتي كما في أيض الباربجيوريت والفينيتوين .

المرحلة الثانية : مرحلة الاقتران conjugation

وتتضمن هذه المرحلة اقتران الدواء او مؤيضه الذي ينتج من المرحلة الاولى مع مواد داخل الجسم تشتق من السكريات او الاحماض الامينية ، هذا الاقتران يولد احماض عضوية شديدة التأيين بالأمكان طرحها بسهولة عن طريق البول او الصفراء ، وتضم تفاعلات الأقتران :

- **الأقتران بحامض الكلوكورونيل glucuronide conjugate**

ويعد هذا النوع من الأقتران اهم انواع اقتران الأدوية . ان المركبات التي تحوي على مجاميع كاربوكسيل او هايدروكسيل تقترن بسهولة بحامض الكلوكورونيل مثل الكلورفينيكول ، الاسبرين ، الفيناستين ، المورفين ، الميترونيدازول ، وليس فقط الادوية بل حتى المواد الداخلية مثل البلروبين والهرمونات الستيرويدية والثايروكسين تقترن بهذه الالية . ان بعض المواد المقترنة التي تطرح في الصفراء تحرر الدواء ثانية بواسطة التحلل بالبكتريا في الامعاء ويمتص الدواء الى الدوره الدمويه ويتعرض مره اخرى الى نفس المصير . وتتم عملية الاقتران بحامض الكلوكورونيك ، بأن يتحد حامض الكلوكورونيل بعد ان ينشط باليوردين ثنائي الفوسفات (UDP) uridine diphosphate حيث يتكون UDP-glucuronic acid (UDP-GA) والذي بواسطة انزيم الكلوكورونيل ترانسفيريز glucaronyl transferase يرتبط بالادوية التي تحوي مجاميع كاربوكسيلية ، هايدروكسيلية ، أمينية ، كحولية ، كبريتية (شكل رقم 5) .

Glucose + UTP → UDPGlucose + P-P

$+2NAD$, $+H_2O$

$2H^+$ + 2NADH + UDPGA

UDPGA + Benzoic Acid → Benzoyl glucuronide + UDP

شكل رقم 5: يمثل تفاعلات الاقتران بحامض الكلوكورونيك لحامض البنزويك

الأستلة acetylation

ان الادوية الحاوية على فضله أمينية او هايدرازينية يحصل لها اقتران بمساعدة الاستيل ترانسفيريز acetyl transferase وبوجود المصاحب الانزيمي استيل كو– ايAcetyl co- A ومن الأمثلة على هذا الاقتران السلفنميندات والهايدرلازين ، ومن المعروف ان هناك فروق كبيرة بين البشر في سرعة الأستلة .

- **الميثلة methylation**

ان الأمينات والفينولات تتميثل(يضاف لها المثيل) في المرحلة الثانية من الايض حيث يعمل كل المثيونين والسستين كأحماض أمينية واهبة للمثيل . ومن الامثلة على هذا النوع من الايض ، الهستامين ، حامض النيكوتنك والادرنالين .

- **الاقتران بالسلفات sulfate conjugation**

ان المركبات الفينولية والستيرويدات تقترن بالسلفات بواسطة انزيم سلفوكاينيز sulfokinase ، ومن الامثلة على هذا النوع من التفاعل ، الكلورفينيكول والادوية الستيرودية

- **الاقتران بالكلايسين glycine conjugation**

ان بعض الادوية الحاوية على مجموعة الكاربوكسيلك مثل الساليسليت تقترن مع الكلايسين ولكن هذا النوع لايمثل الطريق الرئيسي لايضها .

- **الاقتران بالكلوتاثايون glutathione conjugation**

يعد هذا الطريق طريقا لتثبيط فعالية العديد من الكيتونات او الايوكسايدات التي تتكون كمؤيضات لبعض الادوية مثل الباراسيتامول .

ان معرفة حركيات ازالة الدواء تعطينا الكثير من القواعد الاساسية في اعتماد نظام اعطاء الجرع وتحوير هذا النظام بناءا على حاجة المريض وخصائصه والكفاية الرئوية والقلبية والكلوية والكبدية للمريض . ان هناك ثلاثة معايير اساسية في الحركية الدوائية هي التوافر الحيوي bioavailability وحجم التوزيع volume of distribution للدواء ، وتصفية clearance الدواء .

التصفية Clearance

التصفية هي حجم البلازما الذي يصفى من الدواء في وحدة الوقت، ومن الممكن وضع ذلك في معادلة :

التصفية = معدل الازالة / تركيز الدواء في البلازما $\left[\mathrm{Cl} = \frac{\text{rate of elimination}}{\mathrm{C}} \right]$

وفي غالبية الادوية فأن الازالة قد تتبع :

- حركية الطراز الخطي او الصفري zero order(linear) kinetics : وفي هذا الطراز فان معدل ازالة الدواء يبقى ثابتا بغض النظر عن تركيز الدواء .

- حركية الطراز الاول (الاسي) first order (expontial) kinetics : وفي هذا الطراز فأن معدل ازالة الدواء يتناسب بشكل مباشر مع تركيز الدواء .

طـــرح الادويـــة Excretion

طرح الادوية يعني اخراجها من الجسم هي ومؤيضاتها ، وتطرح الادوية بطرق اخراج متعددة ومنهـــا :

1-الطرح عن طريق البول urine

ان هذا الطريق هو اهم طرق طرح الادوية حيث تطرح عن طريقه اغلب الادوية الذائبة بالماء . وتكون كمية الدواء ومؤيضاته المطروحة في البول هي حصيلة لثلاث عمليات الترشيح الكبيبي glomerular filtration واعادة الامتصاص النبيبي tubular reabsorption والافراز النبيبي tubular secretion .

- الترشيح الكبيبي :ان الشعيرات الدموية الكبيبية تحوي على ثقوب وكل جزيئات الدواء غير المرتبطة بالبروتينات سواء أكانت ذائبة او غير ذائبة في الدهون بالامكان ان تترشح عبر هذه الثقوب لذا فأن ترشيح الادوية عبر الكبيبة الكلوية يعتمد على معدل جريان الدم الى الكلى وكون الدواء مرتبط او غير مرتبط ببروتينات البلازما . ويلاحظ ان معدل الترشيح الكبيبي ينخفض بعد عمر الخمسين ويصاب بالتدهور في العجز الكلوي .

- اعادة الامتصاص النبيبي : ان اعادة الامتصاص تحصل بالانتشار البسيط وتعتمد على ذوبانية الدواء في الدهون ودرجة تأينه في حامضية PH البول . الادوية الذائبة في الدهون التي تترشح من الكبيبات يعاد امتصاصها من النبيبات ولكن الادوية غير الذائبة في الدهون والادوية شديدة التأين لايعاد امتصاصها لذلك فأن معدل طرح مثل هذه الادوية متوازيا مع معدل الترشيح الكبيبي مثل الامينوكلوكوسيدات . ان تغير حامضية PH البول يؤثر على اعادة امتصاص الادوية التي تتأين بشكل جزئي .

القواعد الضعيفة تتأين اكثر واعادة امتصاصها اقل في البول الحامضي .

الحوامض الضعيفة تتأين اكثر واعادة امتصاصها اقل في البول القاعدي .

وتعد هذه الخصائص مهمة جدا لمعالجة حالات التسمم بالادوية ، فبعد معرفة طبيعة الدواء ، حامض او قاعدة ، فبالامكان زيادة طرحه بتغير حامضية البول .

- الافراز النبيبي : وهذه العملية هي عملية نقل فعال للحوامض والقواعد العضوية بواسطة آليتين منفصلتين في النبيب الداني احدهما لافراز الحوامض والاخرى لافراز القواعد .

ان طرح الادوية بالافراز النبيبي يقلل تركيز الدواء الحر (غير المرتبط بالبروتين) في الاوعية الدموية للنبيبات مما يؤدي الى انحلال جزء من الدواء من البروتين المرتبط به حيث يفرز الدواء الذي تحرر عبر النبيبات فينحل جزء اخر من الدواء من البروتين وهكـــذا ، وان هذا الطريق من الطرح طريق مهما ذلك لان الايونات السالبة او الموجبة شديدة الارتباط ببروتينات البلازما لايمكن طرحها بالترشيح الكبيبي ، حيث ان الافراز النبيبي الفعال طريقة يمكن بموجبها طرح تلك الادوية بحسب ما ذكر اعلاه .

ومن الجدير بالذكر ان آلية الأفراز النبيبي غير متطورة جيدا في الرضع والاطفال الصغار كما ان فعاليتها اقل لدى كبار السن لذا فأن اي دواء يطرح بالافراز النبيبي سيكون طرحه ابطأ في الرضع والاطفال الصغار والشيوخ . وينبغي ان يؤخذ بنظر الاعتبار ان الادوية التي تطرح بالترشيح الكبيبي والافراز النبيبي معا ، فأن انخفاض الافراز النبيبي لايعني توقف طرح الدواء بل يصبح طرح الدواء متوافقا مع الترشيح الكبيبي . وان الادوية التي تتنافس على الافراز النبيبي فأن بعضها يؤخر طرح البعض الاخر ، وفي الوقت الذي قد تستخدم هذه الظاهرة دوائيا بأعطاء دواء يعطل طرح دواء اخر لاطالة مفعوله ولكن ينبغي ان تؤخذ بالحسبان في الوصفات متعددة الادوية فقد يؤدي تأخير الطرح الى تراكم الدواء وزيادة سميته.

2 - الطرح عن طريق البراز faeces

وبأستثناء كميات الادوية غير الممتصة التي تخرج في البراز ، فأن اغلب الادوية التي تطرح في البراز تأتي عن طريق الصفراء ، ان الكبد يطرح بالنقل الفعال الاحماض العضوية (خصوصا الادوية المقترنة بالكلوكورونايد) ، والقواعد العضوية والستيرويدات في الصفراء . نسبيا الجزيئات الاكبر (الوزن الجزيئي اكبر من 300) تزال عن طريق الصفراء . ان بعض الادوية متضمنة الادوية التي تتحرر بفك اقترانها بالكلوكورونايد deconjugation of glucuronides بالبكتريا في الامعاء يعاد امتصاصها لتطرح ثانية عن طريق البول مثل الايرثرومايسين ، الامبسلين ، ريفامبين ، تتراسايكلين ، مانعات الحمل الفمية . بعض الادوية تطرح مباشرة في القولون مثل المعادن الثقيلة وبعض المسهلات مثل الانثراسين . وان الادويه التي تطرح عن طريق الصفراء ذات اهمية سريرية حيث يكون طريقا مفضلا في حالة استخدام المضادات الحيوية لعلاج التهابات المسالك الصفراوية كما انه مفضلا في المرضى الذين يعانون من عدم الكفاية الكلوية حيث تفضل الادوية التي تطرح عن طريق الصفراء .

3– الطرح عبر الزفير :

ان الغازات والسوائل الطياره volatile (المخدرات العامة ، برالدهايد ، الكحول) تطرح عن طريق الرئة بغض النظر عن ذوبانيتها في الدهون .

4 – **الطرح عن طريق الحليب:**

ان طرح الادوية عن طريق الحليب يعد طريقا غير مهما بالنسبة للأم ، ولكنه يمثل مشكلة للرضع . اغلب الادوية تدخل الحليب بالانتشار البسيط لذا فأن الادوية التي تتمتع بذوبانية عالية في الدهون وبنسبة اقل من الارتباط ببروتينات البلازما فأنها تعبر بشكل أيسر الى الحليب . ان حامضية الحليب هي (7) (PH 7)

مقارنة بالبلازما . لذا فأن الادوية القاعدية اكثر عبورا . ان الادوية التي تطرح في الحليب قد تؤدي الى الاضرار بالرضع لذا فأن الادوية المضرة بالرضيع ينبغي تحاشي اعطائها للأم . وهذه التحذيرات تم التطرق اليها مع كل دواء وتوجد قوائم بالادوية التي ينبغي عدم استخدامها او تستخدم بحذر في المرضعات .

الفصل الثاني

الجهاز العصبي الذاتي (المستقل)

Autonomic Nervous System

الجهاز العصبي الذاتي (المستقل) Autonomic Nervous System

ان الجهاز العصبي يقسم تشريحيا الى قسمين الجهاز العصبي المركزي CNS الذي يتكون من الدماغ والحبل الشوكي والجهاز العصبي المحيطي او الطرفي PNS الذي يتضمن الأعصاب خارج الجهاز العصبي المركزي . ان الجهاز العصبي الطرفي يتكون وظيفيا من الأعصاب الجسمية والتي تحكم السيطرة على

الحركات الإرادية مثل تقلص العضلات الهيكلية الضروري للحركة ، والجهاز العصبي الذاتي الذي ينظم الفعاليات اللاإرادية الحيوية للجسم دون المشاركة الواعية للدماغ والذي يتكون من الأعصاب الصادرة التي تغذي العضلات الملساء للأحشاء والعضلة القلبية والأوعية الدموية والغدد خارجية الإفراز، لهذا فانه يسيطر على الهضم والضخ القلبي والجريان الدموي وإفراز الغدد وان أهم الخواص البارزة للجهاز العصبي المستقل هو السرعة والشدة في تغيير الوظائف الحشوية فمثلا تستطيع أعصاب هذا الجهاز خلال 3-5 ثوان من مضاعفة سرعة القلب وخلال 10-15 ثانية مضاعفة الضغط الشرياني ويحدث التعرق ويفرغ المثانة لاإراديا خلال ثواني .

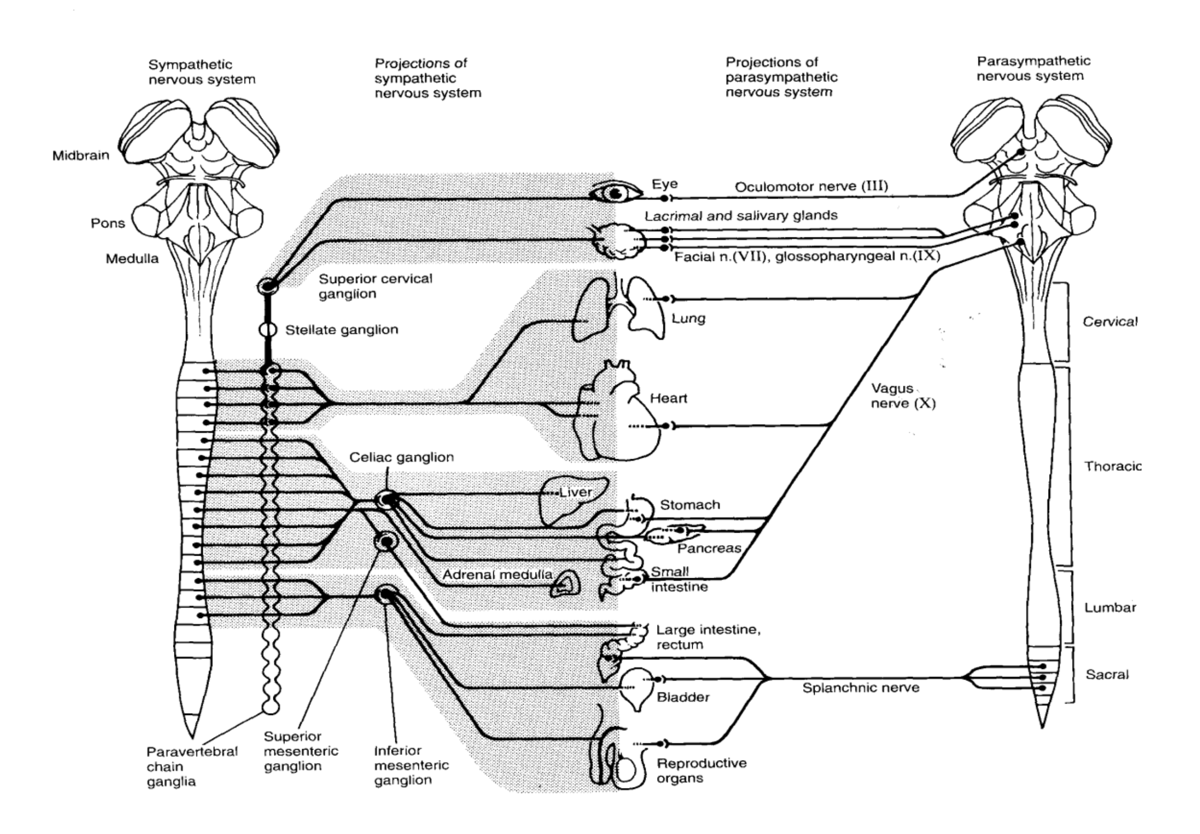
ان الجهاز العصبي الذاتي او المستقل يحمل النبضات العصبية من الجهاز العصبي المركزي الى الاعضاء بنوعين من الاعصاب الصادرة الاول هو الليف العصبي ماقبل العقدة **preganglionic neuron** ويكون جسم الخلية العصبية موجودا في الجهاز العصبي المركزي في جذع الدماغ **brainstem** او الحبل الشوكي ويعمل هذا الليف ترابط اشتباكي في العقدة العصبية **ganglia** . هذه العقدة تعمل كمحطة بين الليف ماقبل العقدة والليف مابعد العقدة **postganglionic neuron** الذي ينتهي بالعضو الهدف مثل العضلات الملساء ، الاحشاء ، العضلة القلبية ، الغدد ذات الافراز الخارجي .

يتكون الجهاز العصبي الذاتي او المستقل من :

أ- الجهاز العصبي الذاتي الودي **sympathetic**

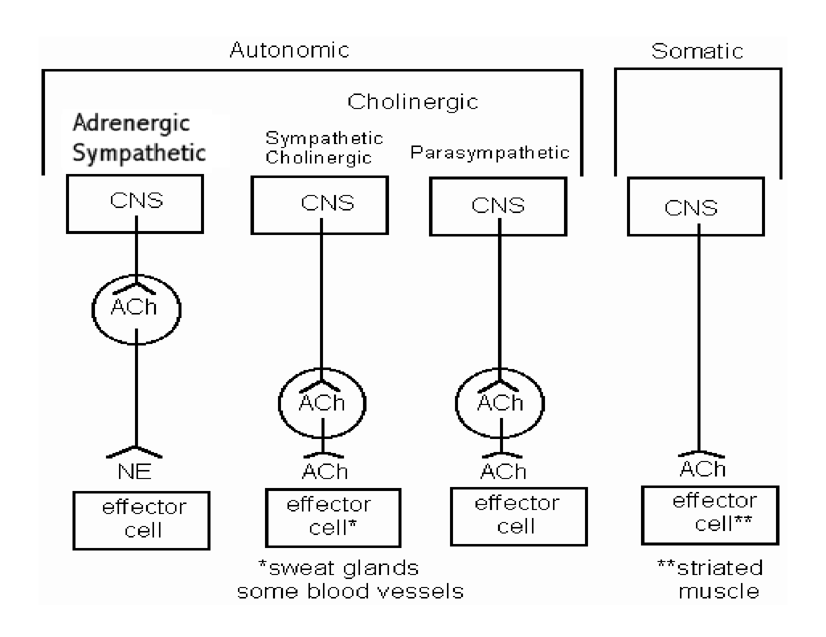
ب- الجهاز العصبي الذاتي اللاودي **parasympathetic**

تشريحيا تخرج هذه الاعصاب من منطقتين مختلفتين في الحبل الشوكي ، ان الياف الجهاز الودي تخرج من المنطقة الصدرية والقطنية للحبل الشوكي وعقدها تكون قريبة من الحبل الشوكي لان الليف ماقبل العقدة يكون قصيرا فتشكل العقد سلسلة شبيهة بالحبل **cord-like chain** موازية للحبل الشوكي وعلى جانبيه ويكون الليف مابعد العقدة طويلا وينتهي بالعضو . اما في الجهاز العصبي الذاتي اللاودي فان الالياف ماقبل العقدة تخرج من المنطقتين القحفية والعجزية للحبل الشوكي ويكون الليف ماقبل العقدة طويلا والليف مابعد العقدة قصيرا بحيث تكون العقدة قريبة من العضو المغذى بالليف مابعد العقدة (شكل رقم 6 ،7).



شكل رقم 6: مناطق خروج الاعصاب الوديه واللاوديه من الحبل الشوكي

يكون النقل العصبي في كل من العقد الودية واللاودية بواسطة الاستيل كولين اما النواقل التي تتوسط الفعل بين الالياف مابعد العقدة فهي الادرينالين في الجهاز الودي والاستيل كولين في الجهاز اللاودي .



شكل رقم 7 : رسم تخطيطي يوضح الاعصاب الجسميه واعصاب الجهاز العصبي الذاتي

النواقل العصبية

يسمى الجهاز الودي بالجهاز الادرينالي والجهاز اللادوي يالجهاز الكوليني ذلك لان الليف مابعد العقدة في الجهاز الودي يفرز ناقل الادرينالين (الابنفرين) وان الليف مابعد العقدة في الجهاز اللاودي يفرز ناقل الاستيل كولين كما ان الاستيل كولين هو الناقل في العقدة في كل من الجهاز الودي واللاودي ، اما ان الناقل العصبي في الاعصاب الجسمية فهو الاستيل كولين ايضا.

ان النقل العصبي في الاعصاب اللاودية (الكولينية) يتضمن 6 خطوات هي تصنيع الناقل ، خزنه ، تحرره ،أ رتباطه بالمستقبل ، تحطمه في منطقة الاشتباك ،اعادة تصنيع الاستيل كولين .

- تصنيع الاستيل كولين :

الكولين ينتقل من السائل خارج الخلية الى السايتوبلازم للعصب الكوليني بواسطة بروتين ناقل في غشاء الخلية carrier system وهذا النقل من الممكن اثباطه بدواء هيميكولينيم hemicholinium ان الكولين يتحد بالاستيل كوا– آ acetyl CoA بواسطة انزيم الكولين أستيل توانسفريز .

- خزن الاستيل كولين في حويصلات الخلية العصبية :

ان الاستيل كولين يعبأ في الحويصلات بواسطة النقل الفعال active transport ، وان الحويصلات لا تحوي الاستيل كولين وحسب بل ومعه الادنوسين ثلاثي الفوسفات ATP والبروتيوكلايكان proteoglycan ، ويعتقد ان ATP تعمل على مستقبلات البيورين فيما قبل الاتصال prejunstion لتثبيط افراز الاستيل كولين او النورابنفرين في الجهاز الودي واللاودي . ولم تعرف وظيفة البروتيوكلايكان لحد الان .

- تحرر الاستيل كولين :

عندما يصل جهد الفعل الى النهاية العصبية فان ذلك يؤدي الى انفتاح قنوات الكالسيوم الحساسة للشحنة في الغشاء ماقبل الاشتباك مؤدية الى زيادة تركيز الكالسيوم داخل الخلية العصبية الذي يؤدي الى انفجار الحويصلات على غشاء الخلية وتحرر مكوناتها في الباحة التشابكية . هذا الافراز من الممكن غلقه بواسطة سم البوتيلنيم الذي تفرزه جراثيم الكلوستريدا فيما يؤدي سم بعض العناكب السوداء black widow spider الى انفجار جميع الحويصلات على غشاء الخلية وتحرر كل الاستيل كولين المخزون في حويصلات محور الخلية العصبية الى باحة التشابك .

- ارتباط الاستيل كولين بالمستقبل :

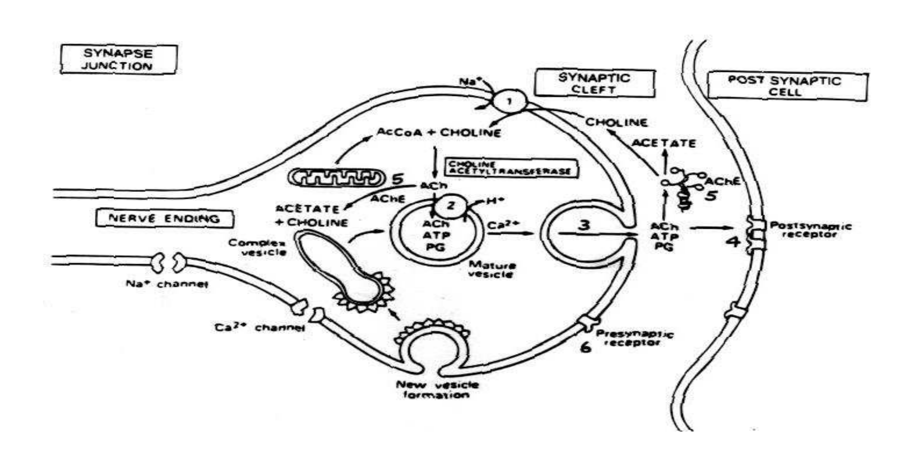
بعد ان يتحرر الاستيل كولين من الحويصلات ينتشر في الباحه الاشتباكيه ويرتبط بنوعين من المستقبلات مابعد الاشتباك على الخليه الهدف . وهما المستقبلين المسكريني والنيكوتيني ، وان الارتباط بالمستقبل يؤدي لاحقا وبعدة اليات الى احداث فعل فسلجي في الخليه الهدف .

- تحطم الاستيل كولين :

ان الاشاره التي يحدثها الاستيل كولين في الخليه الهدف سرعان ماتتوقف لان انزيم الاستيل كولين استيريز في الباحه الاشتباكيه تحلل الاستيل كولين مائيا الى كولين واستيت، يوجد انزيم اخر هو البيوتيل كولين استيريز – الذي يسمى انزيم الكولين استيريز الكاذب – في البلازما ولكن ليس له دور في تحطيم الاستيل كولين في الباحات الاشتباكيه.

- اعادة تصنيع الاستيل كولين :

يعاد ألتقاط الكولين من قبل الخلية العصبيه ويؤستل لتكوين الاستيل كولين ويخزن في الحويصلات ويتحرر بوصول جهد الفعل الى الخليه العصبيه (شكل رقم 8) .



شكل رقم 8 : رسم تخطيطي يمثل تصنيع وتحرر الاستيل كولين وارتباطه بالمستقبلات مابعد الاشتباك وتأيضه في الاشتباك

المستقبلات الكولينيه :

لقد تم تقسيم المستقبلات الكولينيه الى نوعين هما المستقبلات المسكرينيه والمستقبلات النيكوتينيه استنادا الى اختلاف الفة المستقبلين للارتباط بالمواد الكولينية الفعل .

1-المستقبلات المسكرينيه :

ان هذه المستقبلات فضلا عن ارتباطها بالاستيل كولين فهي ذات الفه شديده للارتباط بقلويد المسكرين المعزول من بعض الفطريات السامة لذلك سميت بالمستقبلات المسكرينيه ، وان لهذه المستقبلات الفه قليله للارتباط بمادة النيكوتين .

لقد ثبت ان هناك 5 انواع من المستقبلات المسكرينيه هي M1, M2 , M3 , M4 , M5 وعلى العموم فان M1, M3 , M5 تؤدي الى التهيج الخلوي cellular excitation ، اما M2 , M4 فانها تثبط قدرة الخلايا على التهيج ، ان جميع المستقبلات المسكرينيه تتواجد في الجهاز العصبي ولكن M1 يوجد ايضا في الخلايا المعديه الجداريه parietal cells ، M2 يوجد في الخلايا القلبيه والعضلات الملساء ، M3 يوجد في المثانه والغدد ذات الافراز الخارجي والعضلات الملساء

آلية انتقال الاشاره بناقل الاستيل كولين عبر المستقبلات المسكرينيه :

ان العديد من الآليات الجزيئيه تنقل الاشاره المحدثه بأرتباط الاستيل كولين بالمستقبل المسكريني ، فعلى سبيل المثال حينما يرتبط الاستيل كولين بمستقبل M1 أو M3 فأن تغيرات تركيبيه ستحصل بالمستقبل وتفاعل مع بروتين ج protein G (Gq) الذي ينشط الفوسفولايبيز- س phospholipase-C الذي يؤدي الى التحلل المائي للفوسفوتديل انوسيتول -5،4 - ثنائي الفوسفات (PIP2) لانتاج داي اسيل كليسرول (DAG) وانوستيل (5،4،1) –ثلاثي الفوسفات (IP3) الذي يسبب فسفرة البروتين وزيادة الكالسيوم داخل الخلية ، حيث يتفاعل الكالسيوم لتحفيز او تثبيط فرط الاستقطاب hyperpolarization او الافراز او التقلص اما ارتباط الاستيل كولين بمستقبلات M_2 في العضل القلبي فانه يحفز بروتين G الذي يطلق عليه (Gi) الذي يثبط الادنيليل الحلقي adenylyl cyclase ويزيد تيار البوتاسيوم مؤديا الى قلة سرعة وقوة التقلص القلبي .

2-المستقبلات النيكوتينية

ان هذه المستقبلات فضلا عن ارتباطها بالاستيل كولين فان من الممكن تميزها من خلال الفتها العاليه للارتباط بمادة النيكوتين (لذلك سميت بالمستقبلات النيكوتينيه) والفتها القليلة للارتباط بالمواد المسكرينية . ان المستقبل النيكوتيني يتكون من 5 وحدات وان ارتباط الاستيل كولين بهذا المستقبل يؤدي الى تغيرات تركيبية في المستقبل تسهل دخول الصوديوم مؤدية الى ازالة الاستقطاب للخلية الهدف . ان كل من النيكوتين او الاستيل كولين بداية تحفز المستقبل ولاحقا تغلقه . ان المستقبلات النيكوتينية موجودة في الجهاز العصبي المركزي ولب الغدة الكظرية والعقد العصبية للجهاز العصبي الذاتي وفي الوصلة العضلية العصبية . وان هذا المستقبل يقع على نوعين فان النوع الموجود في الوصلة العصبية العضلية هو من نوع Nm والنوع الموجود في بقية الانسجة هو Nn وان المستقبل النيكوتيني الموجود في العقد العصبية للجهاز العصبي الذاتي يختلف عن

المستقبل النيكوتيني في الوصلة العضلية العصبية اذ ان الاول يغلق بشكل خاص بمادة الهكساميثونيم hexamethonium والثاني يغلق بشكل خاص بمادة التيوبوكرارين tubocurarine .

الاعصاب الودية (الادرينالية)

ان الاعصاب الودية تفرز النورابنفرين كناقل عصبي من الليف العصبي مابعد العقدة العصبية وانه يرتبط بالمستقبلات الادرينالية التي توجد في الغشاء ماقبل الاشباك العصبي و في الغشاء مابعد الاشتباك العصبي (النسيج الهدف) .ان النقل العصبي يتضمن خمس مراحل تصنيع الابنفرين خزنه وتحرره وارتباطه بالمستقبلات ثم ازالته من الباحة التشابكية .

- **تصنيع النورابنفرين :**

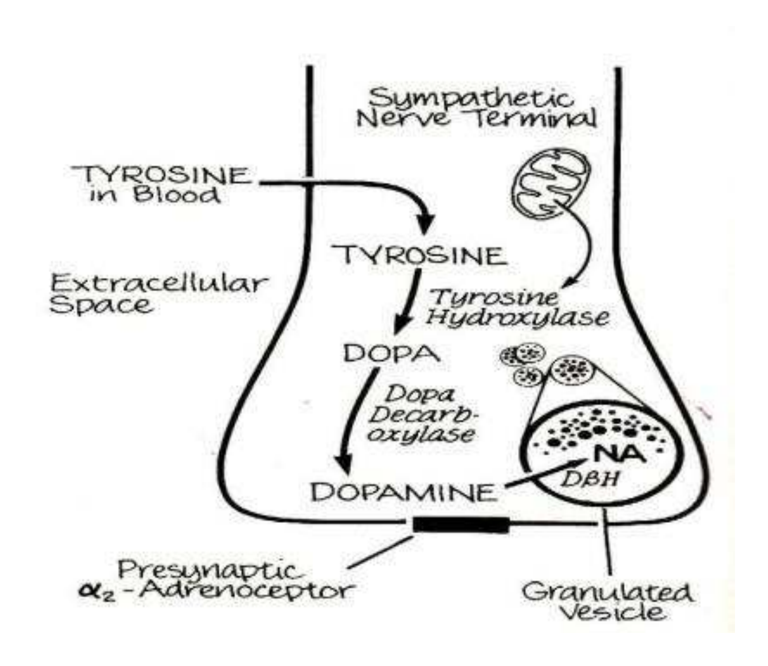
يتم تصنيع النورابنفرين من التايروسين tyrosine الذي يدخل بواسطة ناقل بروتيني في جدار العصب الادرينالي ثم تجري عليه عملية اضافة الهايدروكسيل hydroxylation متحولا الى داي هيدروكسي فنيل ألنين DOPA بواسطة انزيم تايروسين هايدروكسليز . المركب الاخير تزال منه لاحقا مجموعة كاربوكسيل decarboxylation ليكون الدوبامين .

L-Tyrosine
Tyrosine hydroxylase (+ tetrahydropteridine, O_2, Fe^{2+})
L-Dopa
Dopa decarboxylase (+ pyridoxal phosphate)
Dopamine
Dopamine-β-hydroxylase (+ ascorbic acid, Cu^{2+})
L-Noradrenaline
Phenylethanolamine-N-methyltransferase (+ S-adenosyl-methionine)
L-Adrenaline

تصنيع أمينات الكتيكول

- **خزن النورابنفرين في الحويصلات**

الدوبامين ينتقل الى الحويصلة بواسطة نظام النقل الاميني amine transporter system (هذا النقل من الممكن تثبيطه بمركب الرزربين reserpine)ثم ان الدوبامين يضاف له مجموعة هايدروكسيل ليكون النورابنفرين بواسطة انزيم الدوبامين بيتا هايدروكسليز (شكل رقم 9) . وفي الغدة الكضرية فان النورابنفرين تضاف له مجموعة مثيل ليعطي الابنفرين (الادرينالين) ويخزن في الخلايا الكروموفينية في الغدة الكضرية .



شكل رقم 9 : تصنيع وتحرر النورادرينالين في الجهاز العصبي المستقل الودي

- **تحرر النورابنفرين :**

حينما يصل جهد الفعل الى الليف العصبي مابعد العقدة فانه يحفز دخول ايونات الكالسيوم من السائل خارج الخلايا الى سايتوبلازم العصب. ان زيادة الكالسيوم يؤدي الى انفجارالحويصلات مع الغشاء الخلوي وتطرح محتوياتها من النورابنفرين في منطقة التشابك . ان عملية تحرر النورابنفرين من الممكن اثباطها ببعض الادوية مثل الكوانثدين guanethidine.

- ارتباط النورابنفرين مع المستقبلات :

ان النورابنفرين المتحرر في باحة التشابك ينتشر عبر منطقة التشابك ويرتبط مع المستقبلات مابعد التشابك (المستقبلات على النسيج الهدف) او مع المستقبلات ماقبل التشابك . وان ارتباطه بالمستقبلات يقدح العديد من الافعال الحيوية مثل تحفيز الادنوسين ثلاثي الفوسفات الحلقي cAMP و دورة الفوسفاتديل انيسيتول .

- ازالة النورابنفرين :

النورابنفرين ربما ينتشر خارج الباحة التشابكية ويدخل الدورةالدموية ، وربما يتأيض الى مؤيضات مؤيثلة methylated بواسطة انزيم كتيكول أمين اورثو مثيل ترانسفريز COMT في منطقة التشابك وربما يستعاد بواسطة نظام اعادة الأخذ او الالتقاط re-uptake الى العصب ثانية ، ان آلية اعادة الاخذ من الممكن اثباطها بمضادات الكآبة ثلاثية الحلقة مثل مركب الامبرامين Impramine او بواسطة الكوكايين cocaine ، حينما يدخل النورابنفرين في سايتوبلازم العصب الادرينالي فانه يعاد تعبئته في الحويصلات بنظام نقل الامين amine transporter system ويتحرر ثانية عند ورود جهد الفعل وربما يبقى في الخزين المحمي protected pool على أي حال النورابنفرين ربما يؤكسد بواسطة الاوكسديز احادي الامين (MAO) الموجود في مايتوكوندريا العصب . ان المنتجات غير الفعالة للنورابنفرين تطرح في البول على شكل حامض فانيليل مندلك vanillylmandelic acide والميتانفرين metanephrine ونورميتانفرين normetanephrine أي ان كل من MAO و COMT يشتركان في ايض النورابنفرين .

أيض امينات الكتيكول

المستقبلات الادرينالية

تصنف المستقبلات الادرينالية الى نوعين نوع الفا (α) ونوع بيتا (β) وهي بروتينة التركيب.

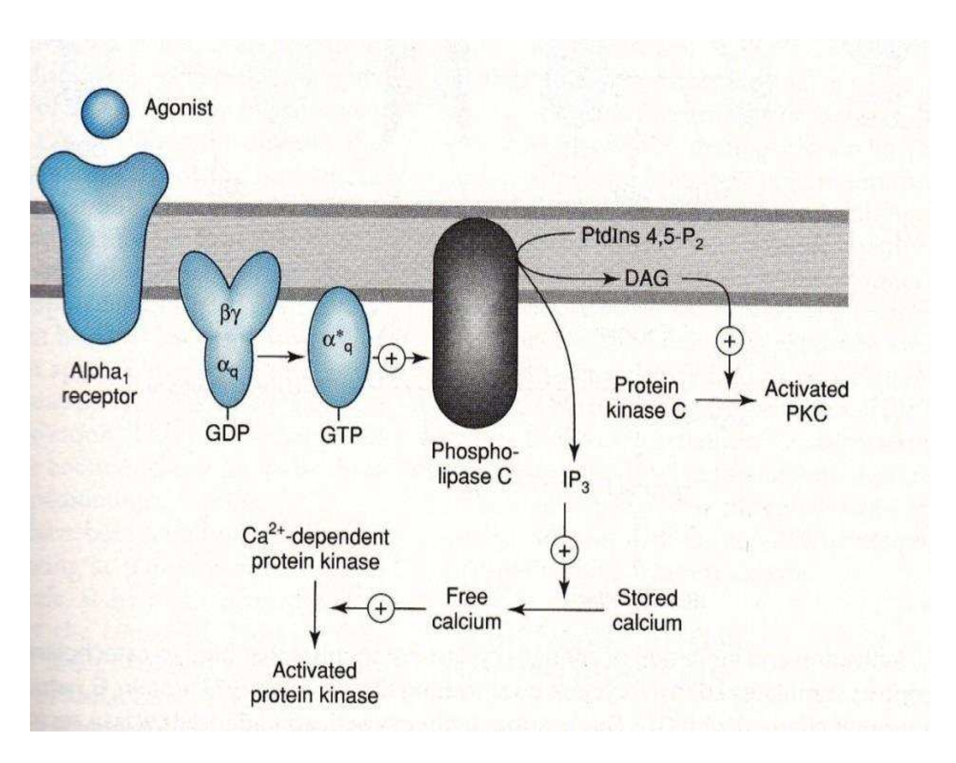
مستقبلات الفا (α) :

ان مستقبلات الفا تظهر استجابة ضعيفة للادوية الادرينالية المصنعة مثل الايزوبروترنول isoproternol ، لكن استجابتها قوية لامينات الكتيكول الطبيعية مثل الابنفرين والنورابنفرين وان مستوى الاستجابة لمستقبلات الفا هي كالتالي : الابنفرين >= النورابنفرين >>ايزوبروترنول

ان مستقبلات الفا تقسم الى الفا1 (1α) والفا 2(α2) بناءا على الفتها للادوية الادرينالية .

مستقبلات الفا1 (1α) : هذه المستقبلات توجد في الغشاء مابعد التشابك للعضو الهدف وتتوسط العديد من الافعال . ان تحفيز مستقبلات الفا1 (1α) يحدث سلسلة من التفاعلات من خلال بروتين G الذي ينشط الفسفولابيز سي (phospholipase C) وينتج توليد انيسيتول 1⍰4⍰5 ثلاثي الفوسفات (IP3) من الفوسفاتديل انيسيتول مسببا تحرر الكالسيوم من الشبكة الاندوبلازميه الداخلية endoplasmic reticulum .

مستقبلات الفا2 (α2) : هذه المستقبلات تتواجد في غشاء محور العصب ماقبل التشابك وفي خلايا اخرى مثل خلايا β في البنكرياس وتسيطر على افراز الوسائط العصبية والانسولين . ان تحفيز مستقبلات α2 يؤدي الى حصول اثباط للاستمرار في تحرر النورابنفرين من العصب الودي المحفز ، وبهذا يعد هذا المستقبل مستقبل سيطرة ذاتية على افراز المزيد من النورابنفرين عندما تكون فعالية الاعصاب الودية عالية(شكل رقم 10) . وان تاثير الارتباط بمستقبلات α2 يتم من خلال اثباط انزيم الادنيليل سايكليز adenylyl cyclase وهبوط مستوى الادنوسين

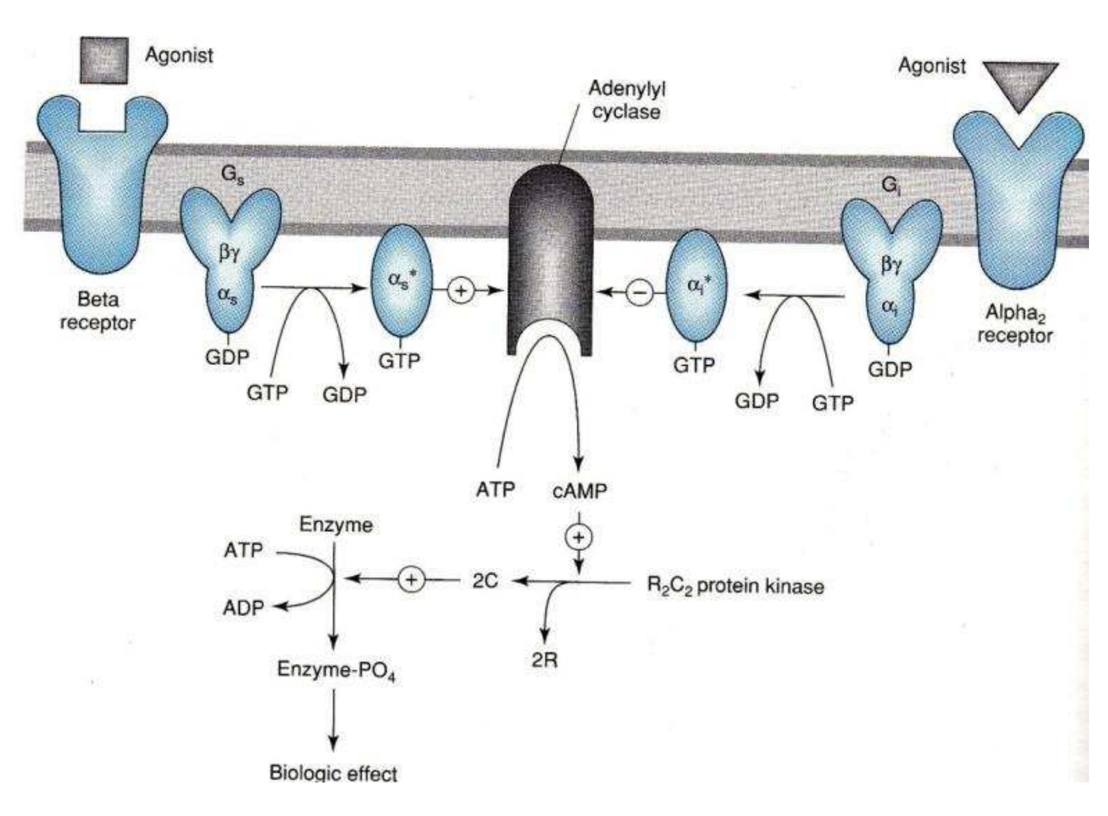


شكل رقم 10:آليات عمل النورادرينالين عبر مستقبلات الفا

احادي الفوسفات الحلقي في الخلية . وتقسم مستقبلات α1 الى (α1 A,B,C,D) ومستقبلات α2 الى (2 αA,B,C,D) بناءا على الالفة والخصوصية لبعض الادوية فمثلا دواء تامسلوسين tamsulosin هو عبارة عن شاد agonist خصوصي لمستقبلات α1 A ... وهكذا

مستقبلات بيتا (β) :

تقسم مستقبلات بيتا الادرينالية الى ثلاثة انواع β1 ,β2 ,β3 بناءا على الفتها للادوية الادرينالية او المضادة للمستقبلات الادرينالية حيث ان تسلسل القوة لشادات مستقبلات بيتا هي كما يلي : ايزوبروترنول > ادرينالين > نورادرينالين > دوبامين . وان ارتباط الادوية الادرينالية بمستقبلات بيتا يؤدي الى تحفيز الادينليل سايكليز وزيادة الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي في الخلية (شكل رقم 11). ان بيتا1 يغلق بشكل خاص بالميتوبرولول metoprolol فيما تغلق مستقبلات بيتا2 بشكل خاص بواسطة بيوتوكسامين butoxamine (انواع المستقبلات الكولينيه والادرينالية جدول رقم 1) .



شكل رقم 11: اليات عمل النورادرينالين عبر مستقبلات بيتا

جدول رقم 1 :انواع مستقبلات الجهاز العصبي المستقل وآلية عملها

اسم المستقبل	تواجد المستقبل	الية عمله من خلال
المستقبلات الكولينية cholinoceptor		
المستقبل المسكريني M1	اعصاب الجهاز العصبي المركزي، الاعصاب الودية مابعد العقد العصبية ، بعض الاماكن ماقبل الاشتباكية	تكوين Ip3 , DAG وزيادة الكالسيوم داخل الخلية
المستقبل المسكريني M2	العضل القلبي ، العضل الاملس ، بعض الاماكن ماقبل الاشتباكية	فتح اقينة البوتاسيوم ، اثباط الادنيليل سايكليز
المستقبل المسكريني M3	الغدد ذات الافراز الخارجي ، الاوعية الدموية (العضل الاملس والبطانة الوعائية)	تكوين Ip3 , DAG وزيادة الكالسيوم داخل الخلية
المستقبل النيكوتيني Nn	الاعصاب مابعد العقد العصبية ، بعض النهايات الكولينية ماقبل العقد	فتح قنوات الصوديوم – البوتاسيوم وازالة الاستقطاب الخلوي
المستقبل النيكوتيني Nm	الوصلة العصبية – العضلية	فتح قنوات الصوديوم – البوتاسيوم وازالة الاستقطاب الخلوي
المستقبلات الادرينالية Adrenoceptors		
المستقبل الفا 1	النسيج الهدف مابعد الاشتباك خصوصا العضل الاملس	تكوين Ip3 , DAG وزيادة الكالسيوم داخل الخلية
المستقبل الفا2	النهايات الادرينالية مابعد الاشتباك ، الصفيحات الدموية ، الخلايا الدهنية ، العضل الاملس	اثباط الادنيليل سايكليز وتقليل الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي
المستقبل بيتا1	النسيج الهدف مابعد الاشتباك ، القلب ، الخلايا الدهنية ، النهايات الكولينية والادرينالية ماقبل الاشتباك	تحفيز الادنيليل سايكليز وزيادة الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي
المستقبل بيتا2	النسيج الهدف مابعد الاشتباك خصوصا العضل الاملس والعضل القلبي	تحفيز الادنيليل سايكليز وزيادة الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي وتنشيط Gi القلبي في بعض الحالات
المستقبل بيتا3	النسيج الهدف مابعد الاشتباك خصوصا الخلايا الدهنية	تحفيز الادنيليل سايكليز وزيادة الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي
المستقبلات الدوبامينية Dopamine receptors		
المستقبل D1	الدماغ ، الانسجة الهدف خصوصا العضل الاملس للشبكة الوعائية للجهاز البولي	تحفيز الادنيليل سايكليز وزيادة الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي
المستقبل D2	الدماغ ، الانسجة الهدف خصوصا العضل الاملس ، النهايات العصبية قبل التشابك	اثباط الادنيليل سايكليز وزيادة جريان البوتاسيوم
المستقبل D3	الدماغ	اثباط الادنيليل سايكليز
المستقبل D4	الدماغ والجهاز القلبي الوعائي	اثباط الادنيليل سايكليز

الأدوية الكولينية الفعل Cholinergic drugs

1- الاستيل كولين :

كما وصف سابقا فان الاستيل كولين يعمل كناقل عصبي في الليف العصبي ماقبل العقدة العصبية للجهاز العصبي المستقبل الودي واللاودي ، وفي الليف العصبي مابعد العقدة العصبية في الجهاز العصبي اللاودي ، وفي الجهاز العصبي المركزي ، وفي الوصلة العصبية - العضلية .

تاثيرات الاستيل كولين

التأثيرات المسكارينية : ان تأثيرات الاستيل كولين الناجمة عن فعله على المستقبلات المسكرينية تتضمن :

- يحفز الغدد ذات الافراز الخارجي مثل الغده العرقية ، الغدد اللعابية الغدد المخاطية والغدد الدمعية كما ويزيد افراز الغدد المعدية والمعوية والبنكرياسية
- يحفز الاستيل كولين تقلص العضل الاملس في القصبات الهوائية والجهاز المعدي والمعوي وكيس الصفراء والقنوات الصفراوية والعضل الاملس للمثانة البولية والحالب .
- يحفز الاستيل كولين تقلص العضلات الدائرية للقزحية وعضلات التكيف accommodation لذا فانه يؤدي الى تضيق البؤبؤ وان عدسة العين تتكيف للرؤية القريبة .
- يرخي الاستيل كولين المصرات في الجهاز المعدي المعوي والجهاز البولي والصفراء .

التأثيرات النيكوتينية : ان تأثيرات الاستيل كولين الناجمة عن فعله على المستقبلات النيكوتينية تتضمن :

- تحفيز العقدة العصبية للجزئين الودي واللاودي للجهاز العصبي المستقل مؤديا الى تحفيز الليف مابعد العقدة لافراز الناقل العصبي في النهاية العصبية او في الاشتباك مابين الليف مابعد العقدة والنسيج الهدف .
- يحفز لب الغدة الكضرية لافراز الادرينالين والنورادرينالين
- يحفز تقلص العضل الهيكيلي .

وعموما فأن الاستيل كولين ضعيف الامتصاص عند اعطائه فميا او تحت الجلد . وعندما يعطى وريديا فان جرع عالية ستكون مطلوبة لاحداث الفعل لانه يتحلل سريعا تحللا مائيا hydrolysis لذا فان الاستيل كولين لا يستخدم دوائيا .

2- الادوية الكولينية ذات الفعل المباشر

وتقسم هذه المجموعة الى قسمين هما القلويدات الطبيعية مثل المسكرين muscarine والبايلوكاربين pilocarpine والاريكولين arecoline والنظائر المصنعه مثل كارباميل كولين carbamylcholine وميثاكولين methacholine وبثنيكول bethanechol .

أ- القلويدات الطبيعية :

مسكرين muscarine

ويوجد المسكرين في الفطر الغاريقوني Amanita muscaria والانواع القريبة منه . وهو من المواد التي غالبا ماتستخدم لتمييز المستقبلات المسكرينية لان فعله مسكريني بشكل خالص . ولا يستخدم دوائيا ويستخدم الاتروبين لعلاج حالات التسمم به

HO N+ O

مسكرين

بايلوكاربين pilocarpine

ويوجد في اوراق نبات pilocarpus وله فعلا مسكرينيا ونيكوتينيا وان له فعلا متميزا في تحفيز الغدد كالغدد العرقية والدمعية واللعابية لذلك استخدم لزيادة اللعاب ولاحداث التعرق. ويستخدم حاليا فقط في طب العيون بالتطبيق الموضعي لعلاج الزرق(الكلوكوما) حيث يفتح قنوات التصريف للسوائل العينيه ويقلل من الضغط داخل العين ، ويستخدم لاحداث تضيق البؤبؤ ، ولمضاددة فعل الادوية الموسعة للبؤبؤ بعد استخدامها لاغراض فحص العين .

O O N N

بايلوكاربين

أريكولين arecoline

ويؤخذ من بذور الفوفل betel nut وتأثيره مشابه للميثاكولين . وليس له استخدامات علاجية ولكنه مهم لان بذور الفوفل betel nut غالبا ماتقضم من قبل الكثير من الناس المدمنين عليها محدثا التسمم .

أريكولين

ب-نظائر الاستيل كولين المصنعة

ان استبدال مجموعة الاستيل في الاستيل كولين بمجموعة كارباميل carbamyl اعطى مركب الكارباميل كولين الذي يقاوم التحلل المائي بانزيم الكولين استريز وعندما تم احلال مجموعة مثيل في البيتا كاربون B- carbon فانه اعطى مركب ميثاكولين methacholine الذي له خصوصية عالية للارتباط بالمستقبلات المسكرينية فضلا عن ازدياد مقاومته للتحلل المائي بواسطة الكولين استريز .

الكارباميل كولين carbamylcholine (الكارباكول carbachol)

يمتلك هذا الدواء فعالية على المستقبلات المسكرينية والنيكوتينية ، ويقاوم انزيم الكولين استريز وهو يحفز بشكل خاص الجهاز المعدي المعوي والبولي لكنه لا يستخدم لهذا الغرض لافعاله الواسعة على اجهزة اخرى خصوصا الجهاز القلبي الوعائي وقد حضر للاستخدام في جراحة العين لاحداث تضيق البؤبؤ ويستعمل في بعض انواع الزرق (الكلوكوما) .

كارباميل كولين (الكارباكول)

الميثاكولين methacholine :

وهذا الدواء يقاوم التحلل المائي بالكولين استريز وهو يشبه الكارباميل كولين ولكن له خصوصية اكثر على المستقبلات المسكرينية . انه يزيد من حركة الجهاز الهضمي والبولي ويستخدم عند ارتداد البول بعد التخدير او بعد قطع العصب التائه (الحائر) vagotomy .

ميثاكولين

البثنيكول bathanechol :

يزيد هذا الدواء من افراز البنكرياس لكنه يقلص مصرة أودي sphincter oddi وربما يؤدي هذا الى زيادة الامليز في البلازما .

بثنيكول

3- مثبطات انزيم الكولين استريز المعكوسة الفعل Reversible cholinesterase inhibitors

وهي ادوية تثبط تنافسيا انزيم الكولين استريز(جدول رقم 2) ، هذه الادوية تحوي رابطة استر الكارباميل carbamylesters والتي تتحلل مائيا ببطئ وتضيف الكارباميل carbamyl للانزيم ، ومن ثم فان الماء يستطيع ان يحرر جزيئة حامض الكارباميك carbamic acid من الانزيم . هذه الادوية لها تأثيرات مسكرينية من الممكن غلقها بالاتروبين ، ومن هذه المجموعة :

الفيزوستكمين physostigmine :

وهو عبارة عن قلويد يستخلص من نبات الكالابار calabar bean وهو ذائب في الدهون ويستطيع ان يعبر حاجز الدم – الدماغ ويحدث اعراض جانبية نتيجة تأثيراته على الجهاز العصبي المركزي . يستخدم بشكل رئيسي في علاج الكلوكوما ، ويمتص من قطرات العين وبزيادته للاستيل كولين فانه يقلل الضغط العيني بتسهيل تصريف السائل العيني .

فيزوستكمين

النيوسكمين neostigmine

وهو مركب صناعي وهو ايضا استر لحامض الكارباميك ، وآلية عمله مشابهة للفيزوستكمين ولكنه اكثر قطبية من الفيزوسكمين ولا يدخل الجهاز العصبي المركزي وفعله على العضل الهيكلي اكبر من الفيزوستكمين ويحفز تقلصها ، للنيوستكمين فترة فعل قصيرة عادة 30-120 دقيقة ويستخدم لتحفيز المثانة والمسلك الهضمي ويستخدم كدرياق antidote للتسمم بالتيبوكرارين والادوية الاخرى الغالقة للوصلة العصبية العضلية تنافسيا . ويستخدم الدواء لتخفيف اعراض الوهن العضلي masthenia gravis وامراض المناعة الذاتية المتسببة عن تولد مضادات لمستقبل النيكوتين في الوصلة العصبية العضلية ، تتضمن الاعراض الجانبية للدواء التحفيز الكوليني ، زيادة اللعاب وزيادة ضغط الدم والغثيان وألم البطن والتشنج القصبي .

نيوسكمين

الباريريدوستكمين pyridostigmine والامبينوميم ambenomium :

ويستخدم هذان الدواءن في علاج الوهن العضلي وان فترة فعل البايريدوستكمين 3-6 ساعات والامبينوميم 4-8 ساعات أي ان لهما فترة فعل اطول من النيوستكمين ولكن لهم نفس الاعراض الجانبية .

امبينوميم

باريريدوستكمين

ادرفونيم برومايد Edrophonium

وهو ايضا دواء مثبط لخميرة الكولين استريز بشكل معكوس لكنه قصير الفعل ، يستخدم حقنا بالوريد للتفرق الوهن العضلي عن الازمة الكولينية cholinergic crisis حيث يتحسن مريض الوهن العضلي ويتحسن التقلص العضلي عند حقن الادروفونيم برومايد فيما يزداد سوءا مريض الازمة الكولينية ، وتعالج الجرع الفائضة من الادروفونيم برومايد بالاتروبين .

ادرفونيم برومايد

التاكرين Tacrine، الدينزبيل donezepil ، الريفاستكمين rivastigmine والكالانتامين galantamine من الادويه المثبطه لانزيم الكولين استريز المعكوسة الفعل التي تستخدم في علاج مرض الزهايمر Alzheimer الذي يتميز بنقص في النقل الكوليني في الجهاز العصبي المركزي . التاكرين ترك استخدامه بسبب سميته على الكبد ، اظهرت الدراسات ان بقية الادوية تؤدي الى تأخر تقدم المرض . تمتاز هذه الادوية باعراض جانبية على المسلك المعدي المعوي.

تاكرين

دينزبيل

ريفاستكمين

كالانتامين

جدول رقم 2: مستحضرات مثبطات انزيم الكولين استريز المكوسة

المستحضرات واستخداماتها	المستحضرات	طرق الاعطاء
لعلاج الكلوكوما Physostigmine salicylate	محلول للعين25و. -5و. %	التطبيق الموضعي
Physostigmine sulphate	مرهم 25و. %	التطبيق الموضعي
لعلاج الوهن العضلي Ambenonium chloride	حبوب 10 ملغم	عن طريق الفم
Edrophonium chloride	حقن 10 ملغم	عن طريق العضل ون طريق الوريد
Pyridostigmine bromide	حقن 60 ، 80 ملغم ،شراب 60 ملغم / مل ،،حقن 5 ملغم/مل	عن طريق الفم ،عن طريق الفم ،عن طريق العضل
Neostigmine bromide	حبوب 15 ملغم	عن طريق الفم
Neostigmine methyl Sulphate	حقن 25و. -1ملغم/مل	عن طريق الوريد وعن طريق العضل وتحت الجلد

4- مثبطات انزيم الكولين استريز غير المعكوسة الفعل

هذه المجموعة من الادوية تضم العديد من عوامل الحرب الكيمياوية (غازات الاعصاب) ومركبات الفسفور العضوية القاتلة للحشرات هذه المركبات تحدث فسفرة لانزيم الكولين استريز مؤدية الى فقدان نشاط الانزيم بشكل غير معكوس ويشمل تثبيط الانزيم ثلاث مراحل

1-المرحلة المعكوسة والتي فيها تتنافس مركبات الفسفور العضوية او عوامل الحرب الكيمياوية مع الاستيل كولين على منطقة تفاعله مع الكولين استريز وتعد هذه المرحل مرحلة خالية من الاعراض تقريبا .

2- مرحلة فسفرة حامض السيرين serine في الجانب الاستري وفي هذه المرحلة من الممكن اعادة تنشيط انزيم الاستيل كولين استريز .

3- مرحلة فقدان مجموعة الالكليل او هجرة مجموعة الفسفوريل phosphoryl الى حامض اميني اخر ويصبح الانزيم الان لا يمكن اعادة تنشيطه بل لا تظهر فعالية للانزيم الا باعادة تصنيعه .

عوامل الحرب الكيمياويه (غازات الاعصاب) nerve gases

وهي مواد سائلة طيارة والتي تم دراستها في الحرب العالمية الثانية لتستخدم كسلاح كيمياوي فعال بالرش او بنشر الرذاذ ، وهي سريعة الذوبان في الدهون وتخترق الجلد السليم والاغشية المخاطية بسهولة وتدخل الدورة الدموية وتحدث عملها في المشابك الكولينية في الجهاز العصبي المركزي والطرفي ومن هذه المركبات الزارين sarin والتابون Tabum ، سومان soman ،وان اعادة تنشيط الانزيم بالبراليدوكسيم (PAM) Pyralidoxime ربما ينجح خلال الدقائق الاولى من التعرض .

زارين	تابون	سومان

قاتلات الحشرات insecticides

تضم هذه المجموعة العديد من مركبات الفسفور العضوية المثبطة لانزيم الكولين استريز بشكل غير معكوس والتي هي اكثر سمية للحشرات منه الى خلايا اللبائن . واغلبها عبارة عن مركبات ثايوسلفيت تتحول الى فوسفات لتكون فعالة ويحدث هذا التفعيل سريعا في الحشرات ولكنه بطيئا في اللبائن . وتضم مركبات الفسفور العضوية القاتلة للحشرات الايزوفلوروفيت isoflurophate والايكوثايوفيت echothiophate

والملاثيون malathion والبراثيون parathion والبراكزون paraxon والديازينون diazinon والداي كلورفس dichlorvos والمئات من المركبات الاخرى .

parathion: R = CH_3
methyl parathion: R = H

براثيون ملاثيون ايكوثايوفيت

داي كلورفس ديازينون

جدول رقم 3: أعراض وعلامات التسمم بمركبات الفسفور العضوية (قاتلات الحشرات)

نوع التأثير	الأعراض والعلامات
الاعراض المسكرينية	تشنج القصبات ، زيادة الافراز القصبي ،التعرق ، زيادة اللعاب ، التدمع ، انخفاض سرعة القلب ، تضيق البؤبؤ، اضطراب الرؤية وعدم السيطرة على التبول
الاعراض النيكوتينية	تقلص وتكزز العضل الهيكلي ، سرعة القلب ، ارتفاع الضغط
اعراض الجهاز العصبي المركزي	عدم الارتياح ، الارق ،الارتعاش ،الاختلاجات ،الترنخ، الاختلاط الذهني ، تثبط مركزالتنفس ، هبوط الدورة الدموية وانخفاض الضغط

على أي حال وبالرغم من ان هذه المركبات تصمم لكي تزال فعاليتها سريعا بالايض في اللبائن ، لكنها تسبب التسمم نتيجة التراكم على اثر التعرض المستمر ، الاعراض التي تظهر عند التسمم كما في جدول رقم 3 ، وتعالج خصوصا ان كان المريض مزرقا بواسطة التنفس الميكانيكي حتى قبل اعطاء الادوية ضد المسكرينية . في البالغين يعطى 2 ملغم اتروبين يعاد او يزاد في فترات من 15-60 دقيقة حسب الحاجة مع المراقبة المستمرة لتفادي اعطاء جرعة فائضة من الاتروبين . وان الاتروبين لا يحمي من التأثيرات النيكوتينية (

العضل الهيكلي) لكنه يضادد التأثيرات المسكرينية المركزية والطرفية . ازالة الاثار من المعدة (عند تعاطي ذلك فميا) او من العينين والجلد لمنع امتصاص المزيد من المركب السام المتعرض له ضروريا عن المعالجة .

منشطات انزيم الكولين استريز :

ان انزيم الاستيل كولين استريز المفسفر بالامكان اعادة تنشيطه قبل المرحلة الثالثة من التثبيط . يستخدم لذلك دواء البراليدوكسيم pralidoxime(PAM) وهو بايردين -2- الدوكسيم .

ان كلوريد البراليدوكسيم يجب ان يعطى عن طريق الحقن في حالات التسمم الشديد 1-2 غم مذابة في الماء المقطر عن طريق التسريب الوريدي وربما يعاد الاعطاء بعد ساعة ومرة اخرى لاحقا ان بقيت الاعراض . ان هذا المركب لا ينبغي ان يعطى للتسمم بمثبطات انزيم الكولين استريز المعكوسة الفعل.

براليدوكسيم

الادويه المضاده للكولين Anticholinergic drugs

ان ضادات المستقبلات المسكرينية هي ضادات تنافسية يعتمد فعلها على تركيزها نسبة الى الاستيل كولين والفتها النسبية للمستقبلات .ويلاحظ انها اكثر فعالية ضد الادوية الكولينيه المعطاة خارجا من فعاليتها ضد الاستيل كولين المفرز داخليا" .

الاتروبين Atropine

الاتروبين الذي يستخلص من نبات البلادونا او عنب الثعلب المميت او نبات ست الحسن او البنج belladonna (deadly night shade) او henbane (hyoscynamus) وله تاثيرات دوائية واسعة ويعتبر نموذج للادوية المضادة للكولين .

اتروبين

التأثيرات الدوائيه:

ـ تاثيره على غدد الافراز الخارجي

يثبط الاتروبين إفراز اللعاب في الجرع الصغيرة جدا" ، ويقلل الافراز المعدي ، والافراز القصبي ويقلل التعرق . ان تاثير المضادات المسكرينيه على الافراز المعدي جعلها مفيده في علاج القرحة الهضمية ، ولتاثيرها على افراز اللعاب والقصبات جعلها تستخدم كأدوية ماقبل التخدير لتثبيط افراز اللعاب والافراز القصبي الذي ربما يؤدي الى التهاب رئوي استنشاقي إثناء التخدير. كما ان ثأثيرها على افراز العرق ربما يؤدي الى الإخلال بالتوازن الحراري خصوصا" في الجو الحار جدا .

ـ ثأثيره على العضلات الملساء

الاتروبين والادوية المضادة للكلولين الاخرى تمنع التقلصات للعضلات الملساء في المسلك المعوي لهذا فانها مزيلة للمغص المعوي . والاتروبين فعال في ازالة تقلص المصره الفؤادية للمعدة ولكن تأثيرة على المصره البوابيه قليلا"، يرخى الاتروبين القنوات الصفراوية ويزيل المغص الصفراوي . كما ان الاتروبين يقلل تقلص قاع المثانة ويزيد من تقلص المصره وربما يسبب ارتداد البول والذي ربما يكون ثأثيرا جانبيا خطيرا بعد الجراحة في المرضى المسنين الذين يعانون من تضخم البروستات ، على أي حال ان هذا الفعل ربما يستخدم للاقلال من عدد مرات التبول عند التهاب المثانة او التبول اللاارادي .

ان جرع عالية من الاتروبين (2ملغم) تزيد من سرعة القلب 40ـ 50 نبضه في الدقيقة نتيجة غلق العصب التائه vagus block ، الجرع القليله 2و.ملغم تقلل النبض 10-15 نبضه في الدقيقه نتيجة التاثير المركزي للاتروبين وتحفيز المركز المثبط في النخاع .

وعموما"فان الجرعة العلاجية 5و. – 1 ملغم في البالغين ابتداءا" تقلل ثم تزيد سرعة القلب ، ليس للاتروبين تاثيرات كبيرة على الاوعية الدموية او ضغط الدم وربما تسبب الجرع الكبيرة ارتخاء وعائي .

ـ التاثيرات على العيـــــن

للاتروبين تأثيرين رئيسيين الاول هو توسع اليؤبؤ mydriasis والثاني هو شلل او عجز التكيف cycloplegia وكلاهما من الممكن ان يرى عند الاعطاء الجهازي للاتروبين ولكن التأثيرين اكثر وضوحا" بالتطبيق الموضعي للاتروبين على العين لان التطبيق الموضعي يعطي تركيز عالي للدواء في العين مقارنة بالاعطاء الجهازي (الفم او الحقن) . لذا فان الاتروبين يستخدم لقياس الانحراف refraction ، وان التاثير الموسع للبؤبؤ يستخدم في حالات التهاب القزحية iritis وفي زرق العين (الكلوكوما)ذات الزاوية الضيقة narrow

angle (الزاوية بين القزحية والقرنية) فان توسعة البؤبؤ بالمضادات الكولينه يؤدي الى غلق قناة كليم canal of Schlemm ، ويتداخل مع تصريف السائل العيني ، ان تأثيرات الاتروبين على العين طويلة المفعول وربما تستمر تاثيراتها لاسبوع .

ـ التاثيرات على الجهاز العصبي المركزي

الاتروبين بالجرع العلاجية الاعتيادية ليس له تأثيرا واضحا" على الجهاز العصبي المركزي وليس له استخدام في اصابات الجهاز العصبي المركزي ما عدا في مرضى الباركنسون حيث يثبط الارتعاش وتصلب العضلات . ولكن الاتروبين في الجرع العالية له تأثيرات واسعة ومعقدة فالشخص يصبح غير مرتاح وقلق ثم في حالة هيجان وهذيان وربما يتطور مع الجرع العالية الى فشل الجهاز التنفسي والغيبوبة والموت .

المستحضرات والاستخدام :

يعطى الاتروبين بجرعة 5ر0 - 1ملغم على شكل سلفات ، الجرع الفمية اقل تأثيرا"منالجرع المعطاة لحقنا وبطيئة التأثير . وفي علاج التسمم الكوليني (الادوية المحاكية في فعلها للاستيل كولين) فربما نحتاج اعطاء الاتروبين في الوريد .

للاستخدامات العينيه الاتروبين غالبا" يطبق موضعيا على شكل محلول او مرهم .

ان تاثير الاتروبين عند اعطاءه عن طريق الفم او حقنا" غالبا" ينتهي في بضع ساعات لذلك في حالات علاج التسمم الكوليني يعاد اعطاءه كل 4-6 ساعات وعند تطبيق الاتروبين على العين فان فشل التكيف ربما يستمر 3-4 ايام وتوسع البؤبؤ 6-7 ايام وربما تستخدم مثبطات انزيم الكولين استريز (المعكوسه الفعل) لعكس فعل الاتروبين ، ربما يحصل التحمل للاتروبين مما يقتضي زيادة جرعته للحصول على نفس التاثيرات اذا استخدم الاتروبين لفتره طويلة كما في علاج مرض الباركنسون . يستخدم الاتروبين ضمن ادوية ماقبل التخدير لمنع افراز اللعاب والقصبات ، وللاتروبين استخدامات قلبية حيث يحقن بعد احتشاء العضله القلبية اذا هبطت سرعة القلب دون 60 نبضة في الدقيقة، كما يستخدم في انخفاض سرعة القلب الذي يحصل مع انخفاض الضغط ولكن ربما يسبب سرعة القلب واللانظامية البطينيه بشكل خطير ويحب ان يستخدم بحذر ، ربما تستخدم الادوية المضادة للكولين في القرحة الهضمية حيث ثبط افراز الحامض المستحث بالعصب التائه.

السكوبلامين scopolamine

وهو ايضا" قلويد يستخلص من البلادونا له تاثيرات طرفيه اومحيطة مشابهة للاتروبين غير ان له تاثير مسدر او منوم sedative على الجهاز العصبي اكثر من الاتروبين كما ان له فترة فعل اطول . وان له

تاثيرات خاصة حيث ان السكوبلامين احد الادوية الفعالة ضد دوارالسفر وغلق الذاكرة قصيرة الامد short-tem memory ، لذا فانه يعطى وقائيا لعلاج دوار السفر وبسبب تاثيرة المفقد للذاكرة فانه يستخدم مع المخدرات العامة .

سكوبلامين

ابراتروبيـــــــــــم Ipratropium

ويفيد هذا الدواء في علاج الربو خصوصا" في المرضى الذين لايستطيعون اخذ الادوية المحاكية للودي او شادات مستقبلات B2 (بيتا 2) الادرينا لينه ، كما انه يستخدم في علاج مرض الانسداد الرئوي المزمن COPD ويستخدم على شكل بخاخ للغرضين اعلاه وبسبب شحنته الموجبة فانه لايعبر من الدورة الدموية الى الجهاز العصبي المركزي .

ابراتروبيـــــــــــم

الهوماتروبين هايدروكلورايد ومثيل برومايد Homatropine- HCl and methyl bromide هي نظائر للاتروبين موسعة للبؤبؤ وتشل التكيف سريعة العمل وقصيرة فترة المفعول ولكنها اقل قوه من الاتروبين ، يستخدم هوماتروبين هيدروكلوريد في طب العيون وهو لايعبر حاجز الدم – الدماغ وليس له تاثيرات جانبية على الجهاز العصبي المركزي، يطبق محلول الهوماتروبين بتركيز2 او 5% على العين ويحصل توسع البؤبؤ سريعا وربما يستمر 4 ايام .

سايكلو بنتوليت هايدركلورايد

ويستخدم لتوسعة البؤبؤ وشل التكيف خلال 15- 45 دقيقة ، وتعود الروية الطبيعية سريعا خلال اقل من 24 ساعة ، يستخدم بالتطبيق الموضعي على العين كمحول 5و0 الى 2% وربما يكون التركيز 2% ضروريا" للعيون شديدة السواد او الملون بشده . ربما يحدث الاختلاجات في الاطفال في الجرع العالية .

سايكلو بنتوليت هايدركلورايد

التروبكمايد tropicamide

دواء موسع للبؤبؤ ويشل التكيف قصير الفعل فعال في اقل من 30 دقيقة وينتهي فعله في 4-6 ساعات يستخدم على شكل محلول للتطبيق الموضعي على العين بتركيز 5ر. و 1% .

تروبكمايد

بايـرنزبين Pirenzepine

البايرنزبين يختلف عن الادوية الغالقة للمستقبلات المسكرينية الاخرى اذا انه يقلل افراز الحامض والببسين في المعدة بجرعة تحدث القليل من الاعراض الجانبية الضد مسكرينيه، ويعتبر المضاد الاكثر قوة في اثباط افراز الحامض المستحدث بتحفيز العصب التائه ويعتقد ان هذا الفعل ناجم عن غلق المستقبلات المسكرينية في العقد اللاودية (مستقبل نوع M1) ، فضلا" عن تاثيرة المباشر على المستقبلات المسكرينه (ربما M3) على أي حال، يقوم علاج القرحة الهضمية اليوم على استخدام مثبطات مضخة البروتون Proton pumb inhibitors ومضادات مستقبلات الهستامين نوع H2 ولكن مازال هناك دورا" للبايرنزبين في بعض المرضى .

بايـرنزبين

المضادات الكولينية في علاج مرضى الباركتسون :

مرض الباركنسون يحدث لاختلال التوازن بين النشاط الكوليني والنشاط الدوباميني في العقد القاعدية basal ganglia حيث يحدث انحطاط في الأعصاب الدوبامينيه وقلة افراز الدوبامين مع فرط النشاط الكوليني وزيادة افراز الاستيل كولين . المرض يعالج بزيادة النشاط الدوباميني اما بإعطاء المادة الاولية (طليعة) التي تستخدم في تصنيع الدوبامين وهي الليفو دوبا L- dopa ، او بتحفيز إفراز الدوبامين او أعطاء الأدوية الشاده له ، ولكن تسخدم ايضا" المضادات الكولينية للحد من النشاط الفائض للاستيل كولين . ومن المضادات المسكرينية المسخدمه في علاج المرض ، الترايهكسفنديل trihexphenidyl والبنزتروبين benztropine وان الفعل المركزي لهذه الادوية اكثر من الفعل المحيطي او الطرفي لكنها غير خالية من الاعراض الكولينيه الجانبية ، كما ان هذه الادوية ايضا" تستخدم عند ظهور للاعراض الحركية (الباركنسونيه الثانويه اواعراض الجهاز خارج الهرمي) التي تزامن تعاطي مركبات الفينوثيازين .

التسمم بالمضادات الكولينية :

عموما" مع الجرع الدوائية ، تعتبر هذه الادوية أمينه وقد تظهر اعراض جانبية غير خطيره منها اضطراب الرؤيه ، تسارع القلب، جفاف الفم ، الامساك،وارتداد البول ،ولكن في الاعمار الكبيرة (الشيوخ) قد تحدث اضطراب الوظائف الذهنية . في التسمم قد تظهر سخونة وجفاف الجلد ، اختلاط ذهني ، هذيان ، هلوسة ،غيبوبة ، شلل تنفسي ووهط قلبي وعائي collapse ، سجلت حالات من التثبيط التنفسي في الاطفال عند اعطائهم قطرات العين المضادة للكولين . ان الادوية المضادة للهستامين ومضادات الكآبه ثلاثية الحلقة تأزر المضادات الكولينية عند التسمم بها نتيجة للفعل المضاد للكولين لهذه الادوية . يعالج المتسمم بالمضادات الكوليه بالرعاية الساندة supportive measures وغسل المعدة واحداث القيء اذا كان التسمم عن طريق الفم كما ان مسدرات الجهاز العصبي مثل الكلوروديازبوكسايد والديازيبام تساعد في السيطرة على الهيجان ويستخدم الفيزوستكمين كدرياق للتسمم بالاتروبين .

الادوية الادرينالية او المقلدة للودي Adrenergic (sympathomimetic) drugs

الادوية الادرينالية او المقلدة للجهاز العصبي الذاتي الودي تمثل مجموعة كبيرة من المركبات التي تعمل بشكل مباشر على المستقبلات الادرينالية او تعمل على مستقبلات ماقبل الاشتباك presynaptic أي انها تعمل بشكل غير مباشر لتحرير امينات الكاتيكول من النهاية العصبية . ولبعض هذه الادوية فعلا مشتركا أي انها تعمل بشكل مباشر على المستقبلات كما انها تحرر امينات الكاتيكول .

ان مجموعة الادوية الادرينالية تضم امينات الكتيكول التي تفرز في الجسم والافدرين والعديد من الامينات المصنعة كيمياويا . وتستخدم هذه الادوية سريريا لتأثيرها على الجهاز القلبي الوعائي وتأثيرها المرخي للقصبات الهوائية bronchodilitation وتأثيرها المحفز للجهاز العصبي المركزي وتأثيراتها الموسعة للبؤبؤ وتأثيراتها المثبطة للشهية anorexicants . ان تأثيرات هذه الادوية بالامكان استشفافها من خلال معرفة نوع المستقبل الادرينالي الذي ترتبط به ، والطبيعة المباشرة او غير المباشرة لتأثيرها وقدرتها على اختراق حاجز الدم – الدماغ ووصولها الى الجهاز العصبي المركزي.

أمينات الكتيكول

ان الابنفرين والنورابنفرين والدوبامين التي تصنع داخل الجسم والايزو بروترنول الذي يصنع كيمياوياً تصنف على انها امينات الكاتيكول ذلك لانها تحوي على الكتيكول في تركيبها (اورثو داي هايدروكسي بنزين) كما انها تضم مجموعة امين في السلسة الجانبية .

يختلف الابنفرين عن النورابنفرين بامتلاكه لمجموعة مثيل مرتبطة بالنايتروجين، اما الايزوبروترنول فيحتوي على مجموعة ايزو بروبيل مرتبطة بالنايتروجين فيما يخلو الدوبامين من مجموعة بيتا – هايدوكسيل في السلسلة الجانبية، وان السابقة Nor في النورابنفرين مشتقة من علم المصطلحات الكيمياوية الالماني وهي مختصر(Nitrogen ohne Radikal) أي النايتروجين الخالي من الجذر، على أي حال ان الابنفرين يتكون في الجسم من النورابنفرين باضافة مجموعة مثيل الى النايتروجين .

أمينات الكتيكول

ان الابنفرين يتركز بكثافة في حبيبات الكرومافين Chromaffin في لب الغدة الكضرية adrenal كما ويتواجد ايضا في اعضاء اخرى عديدة . ان قطع الاتصال الودي يؤثر على محتوى النورابنفرين في الاعضاء ولكن لا يؤثر على تركيز الابنفرين بشكل ملموس . من هذه الملاحظات جاء الاعتقاد بان تواجد الابنفرين يقتصر على خلايا الكرومافين ولا يوجد في الاعصاب الادرينالية .

تتواجد امينات الكاتيكول في حبيبات لب الكضرية وفي حويصلات محاور الاعصاب الودية مع الادنوسين ثلاثي الفوسفات بنسبة 1:4 وربما اكثر في النهايات العصبية .

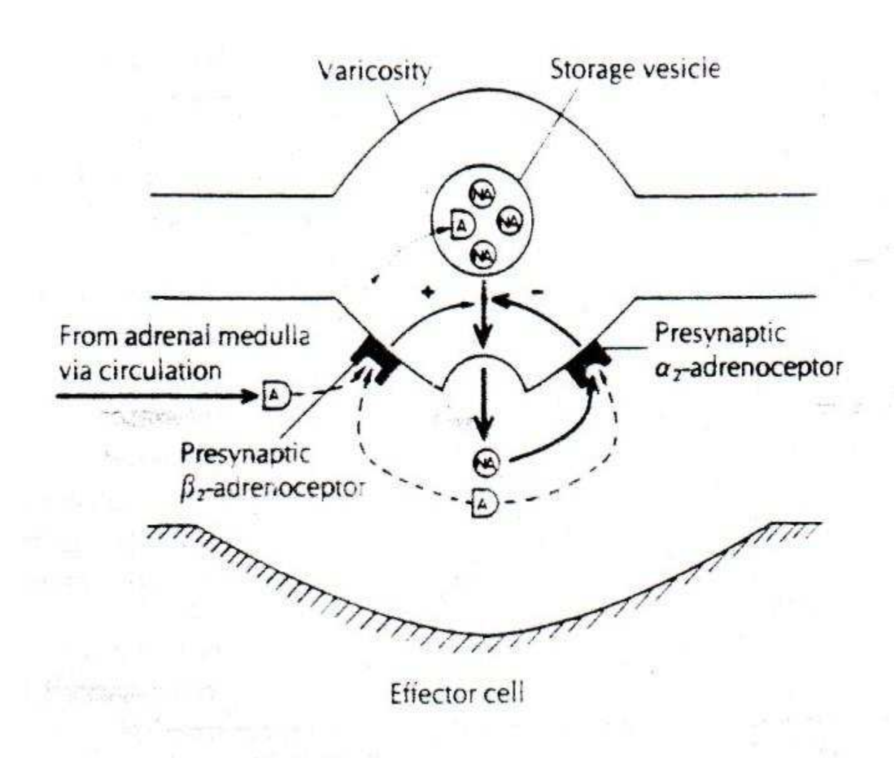
كما انهما يحتويان على بروتين خاص ذائب هو الكروموكرانين chromogranin وانزيم الدوبامين بيتا هايدروكسيليز dopamine – B-hydroxylase

يعمل النورابنفرين على مستقبلات الفا وبعض مستقبلات بيتا . الابنفرين يعمل على كلا النوعين من المستقبلات ايضا ، ولكن في الاعضاء التي تحوي كلا النوعين من المستقبلات (مثل العضل الاملس للاوعية الدموية والعضلات الهيكلية) فان مستقبلات بيتا اكثر حساسية للتراكيز الوظيفية ، الايزوبروترنول هو شاد نقي لمستقبلات بيتا ويغلق فعله بالبروبرانول الدواء الغالق لمستقبلات بيتا الدرينالية (جدول رقم 4).

ان الادوية مثل ميثوكزامين methaxamine وفنيل افرين phenylphrine تعمل بشكل اختياري على مستقبل الفا وتضادد بغالقات هذه المستقبلات مثل فينوكسي بنزامين phenoxy benzamine و فينولامين phetolamine .

بالاضافة الى مستقبلات الفا مابعد التشابك العصبي postsynaptic التي تتوسط التقلص الوعائي وتوسيع البؤبؤ فان هناك مستقبلات الفا ماقبل التشابك في الاعصاب الادرينالية وتتوسط هذه المستقبلات السيطره على تحرر الناقل العصبي النورابنفرين (شكل رقم 12).

ان وجود ضادات وشادات انتقائية قد ادى الى تقسيم مستقبلات الفا الى الفا1 والفا2 ان الترتيب التنازلي للخصوصية لشادات الفا2 مقارنة بالفا1 هي الكلوندين ثم الابنفرين ثم النورابنفرين ثم الفينل افرين ، والترتيب التنازلي للخصوصية للغالقات هو اليوهمبين ثم الفنتولامين ثم الفينوكسي بنزامين ثم البرازوسين ان هذه الحقائق لها اهمية خاصة في علاج ارتفاع ضغط الدم ، وربما تفسر سبب كون ازدياد نبض القلب مشكلة كبيرة مع الفنتولامين مقارنة بالبرازوسين . كما ان هناك مستقبلات الفا2 ماقبل الاشتباك العصبي تتوسط افعالا اخرى ، التقلص الوعائي واثباط انحلال الدهون lipolysis وتحرر الانسولين كما ان الادوية المحفزة لمستقبلات الفا2 في الجهاز العصبي المركزي مثل الكويندين والمثيل دوبا افرزت لنفسها استعمالا في علاج ارتفاع ضغط الدم .



شكل رقم 12: اثباط تحرر النورادرينالين عن طريق مستقبلات الفا 2 ماقبل الاشتباك. اثباط تحرر النورابنفرين من العصبي الودي (السمبثاوي) الذي يتم عن طريق مستقبلات الفا2 ماقبل الاشتباك العصبي وتسهيل التحرر عبر مستقبلات B2 الادرينالية ماقبل الاشتباك العصبي الابنفرين (A) من لب الغدة الكظرية يؤخذ من قبل العصب (السهم المتقطع) ويعمل كناقل كاذب عندما يتحرر سوية مع النورابنفرين (NA) (+ تحفيز الافراز ، - اثباط الافراز)

ان مستقبلات بيتا الادرينالية تقسم الى ثلاثة انواع هي بيتا1 ، بيتا2 وبيتا3 ، تتوسط مستقبلات بيتا1 التأثير القلبي وانحلال الدهون لامينات الكاتيكول ومستقبلات بيتا2 تتوسط الارتخاء او الانبساط القصبي والانبساط

الوعائي وفي الاغشية ماقبل التشابك العصبي تحفز افراز النورادرينالين . ان شاردات مستقبلات بيتا2 مفيدة بشكل خاص في علاج الربو وربما تمنع حصول الولادة المبكرة غير الناضجة . ان القوة النسبية لامينات الكاتيكول الثلاث على مستقبلات بيتا هي كما يلي :

الفا : الابنفرين > النورابنفرين >>> ايزوبروتيرنول

بيتا1 : ايزوبروترنول > الابنفرين = النورابنفرين

بيتا2 : ايزوبروترنول > الابنفرين >>> النورابنفرين

جدول رقم 4 :   توزيع المستقبلات الادرينالية في الجسم

القلب		
العقدة الجيبية الاذينية	بيتا 1	زيادة ضربات القلب
الغدة الاذينية البطنية	بيتا 1	زيادة معدل التوصيل وتقصير فترة العصيان الوظيفية
عضلة الاذين والبطين		زيادة التقلص
الاوعية الدمويه		
الى العضلات الهيكلية	الفا وبيتا 2	انبساط وانقباض
الى الجلد	الفا	انقباض
العضلات القصبية	بيتا2	انبساط
العين		
العضلات الطولية (الشعاعية) للقزحية	الفا1	انقباض(توسع البؤبؤ)
العضلة الهدبية	بيتا2	انبساط
المسلك المعوي المعدي		
العضل الاملس	الفا وبيتا	اقلال الحركة
المصرات	الفا1	انقباض
المثانة		
Detrusor muscle	بيتا2	انبساط
المعدة و Trigon	الفا1	انقباض
الرحم	الفا1 وبيتا2	انقباض وانبساط

اعضاء الجنس الذكرية	الفا	القذف
البنكرياس	الفا2 وبيتا2	اقلال وزيادة افراز الانسولين على التوالي
الكلية	بيتا1	افراز الرنين
العضلات الهيكلية	بيتا2	ارتعاش العضل وتحلل الكلايكوجين

الضادات ربما تكون غير خصوصية على مستقبلات بيتا1 وبيتا2 (مثل البروبرانول) او ربما لها فعلا اكبر على بيتا1 (مثل متوبرولول) . لقد ثبت ان مستقبلات الفا2 وبيتا2 بعد التشابك تتواجد في التجويف الوعائي ولهذا فان الاوعية الدموية فضلا عن استجابتها للنورابنفرين المفرز من العصب فانها تتأثر بالافدرين في الدورة الدموية .

الابنفرين والنورابنفرين

التأثيرات على القلب والاوعية الدموية

لوحظ ان النورابنفرين بجرعة 10-20 مايكروغرام /دقيقة بالتسريب الوريدي يحدث التأثيرات التاليه : الضغط الانبساطي (يزداد) ، الضغط الانقباضي (يزداد) ، معدل الضغط (يزداد) ، سرعة القلب (تقل قليلا) ، الضخ القلبي (يقل قليلا)، المقاومة المحيطية(تزداد) .

اما اذا اعطي الابنفرين بالتسريب الوريدي فانه يحدث التالي : الضغط الانبساطي (يزداد) ، الضغط الانقباض (يقل ويزداد بالجرع الكبيرة) معدل الضغط (لا يتغير) ، سرعة القلب (تزداد) ، الضخ القلبي (يزداد) ، المقاومة المحيطية (تقل) .

ان للنورابنفرين فعلا قابضا للاوعية الدموية واسع الانتشار في العضلات الهيكلية والانسجة الاخرى (مستقبلات الفا) كما انه يزيد ضغط الدم ،هذا التأثير تحدثه المستقبلات الضغطية baroreceptors ومنعكس تباطئ القلب reflux bradycardia ويمكن منعه بالاتروبين. وبالتراكيز القليلة المعطاة بالتسريب الوريدي يحفز الابنفرين مستقبلات بيتا2 في الاوعية الدموية للعضلات الهيكلية ، ان الانبساط الوعائي وزيادة التجهيز الدموي للعضلات مفيدا لتهيئة الجسم للكر اوالفر .

ان فعل النورابنفرين على القلب يتضمن زيادة قوة التقلص وزيادة جريان الدم في الشريان التاجي كما ان للنورابنفرين فعلا مسرعا للقلب ايضا ولكن هذا الفعل يضادد بمنعكس بطئ القلب الذي يحدث بشكل ثانوي نتيجة ارتفاع ضغط الدم . ان زيادة الجريان التاجي بعد اعطاء الابنفرين يؤدي الى زيادة عمل القلب وزيادة

الايض . ان الدواء ليس له فائدة في ازالة ألم الذبحة الصدرية وربما يحدث النوبة في مرضى تصلب الشريان التاجي .

ان تأثير الابنفرين على حركية الدم للجهاز البولي تلفت الانتباه حيث انه يقلل جريان الدم الى الجهاز البولي ولكن دون ان يؤثر على الترشيح الكبيبي ، غير ان الترشيح الكبيبي يقل بالجرع الكبيرة من الابنفرين . وان الابنفرين والنورابنفرين يقلصان الاوعية الدموية الدماغية بشكل مباشر .

التأثير المرخي للقصبات الهوائية

الابنفرين يرخي العضلات الملساء للقصبات الهوائية بتحفيزه مستقبلات بيتا2 ، الايزوبروترنول اكثر قوة كمرخي للقصبات من الابنفرين . وان الارتخاء غير ذو قيمة حينما تعطي شادات مستقبلات بيتا2 للشخص العادي . ويصبح التأثير واضحا عندما يستحث تقلص القصبات ببعض المواد كالهستامين او الميثكولين او عند الربو القصبي ، وفي الربو القصبي فان الابنفرين صاحب الريادة .

التأثيرات على العضلات الملساء الاخرى

يحدث الابنفرين توسع البؤبؤ بقبض العضلة الشعاعية او الطولية للقزحية وان هذا التأثير لا يكون واضحا عادة عندما يطبق الدواء موضعيا على العين . قطرات الابنفرين والادوية المشابهة له تقلل الضغط داخل العين في الكلوكوما open angle glaucoma من خلال تحسين تصريف السائل الزجاجي aqueous humor . ان امنيات الكاتيكول لها فعلا اثباطيا على العضل الاملس المعدي المعوي . ولهذا التأثير اهمية دوائية قليلة . اما تأثير الابنفرين على الرحم فهو تأثيراً معقداً وغير ذات قيمة دوائية .

التأثيرات الايضية

يزداد استهلاك الاوكسجين بمعدل 25% بعد حقن جرعة علاجية من الابنفرين ، وللنورابنفرين تأثيرا اضعف على استهلاك الاوكسجين .الابنفرين والايزوبروترنول وبدرجة اقل النورابنفرين تحدث تأثيرات معقدة على ايض النشويات ان الجميع يرفعون مستوى الكلوكوز في الدم بحل الكلايكوجين ولكنهم يثبطون اخذ الكلوكوز من قبل خلايا الجسم .

الابنفرين في العديد من الانسجة يعمل على مستقبلات بيتا محفزاً تكوين الادنوسين الحلقي 3 ، 5 احادي الفوسفات (c AMP) الذي يعمل كرسول ثاني لانه واسطة الربط بين تحفيز المستقبل والاستجابة الخلوية .وان ارتباط أمينات الكاتيكول بمستقبلات بيتا يؤدي الى تحفيز الادنيليت سايكلز الذي يحول الادنوسين ثلاثي الفوسفات الى الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي

كما ان امينات الكاتيكول تحفز تحرر الاحماض الدهنية من الانسجة الشحمية وترفع مستوى الاحماض الدهنية غير المشبعة في الدم ، ولهذا فان الجهاز العصبي الودي ومن خلال تحرر امينات الكاتيكول يزود الجسم بالكلوكوز والاحماض الدهنية كمصدر للطاقة .وان التأثير المحفز لتحرر الاحماض الدهنية بالامكان غلقه بالادوية المضادة لمستقبلات بيتا الادرينالية .

ان انتشار البوتاسيوم بين التجويف داخل وخارج الخلايا يتأثر بامينات الكاتيكول ايضاً حيث تسبب الادوية الشادة لمستقبلات بيتا 2 انتشاره داخل الخلايا وتؤدي الى قلته في المصل، وبالمقارن فان مستقبلات الفا تعمل العكس . ان الارتفاع المؤقت لمستوى البوتاسيوم في المصل الذي ربما يحدث بعد حقن الابنفرين يشير الى تغلب مستقبلات الفا التي تتوسط خروج البوتاسيوم الى خارج الخلايا .

دواعي الاستخدام العلاجي

ان الاستخدامات العلاجية للابنفرين والنورابنفرين تستند اساساً على خصائصهم القابضة للاوعية الدموية والمحفزة للقلب والمرخية للقصبات .

قبض الاوعية الدموية : الابنفرين غالباً يضاف الى محاليل المخدرات الموضعية ليؤخر امتصاص المخدر ويحصر عمله بمنطقة محددة . الابنفرين ايضاً واسع الاستخدام لعلاج الشري والخزب ، ومن الممكن ان يطبق موضعيا للتقليل من النزف السطحي . التسريب الوريدي للنورابنفرين يستخدم لعلاج ارتفاع ضغط الدم والصدمة shock

القلب : يستخدم الابنفرين والايزوبروترنول لعلاج الحصر القلبي (متلازمة stokes- Adams) ، تعمل هذه الادوية جزيئيا بتحسين التوصيل الاذيني البطيني ولكن غالبا بزيادة ذاتية البطين وبهذا تزيد سرعة البطين ويجب ان يؤخذ بحذر في الحالة ماقبل الرجفان prefibrillation لان الدواء قد يحدث لانظامية البطين .

الانبساط القصبي : لازالة نوبة الربو ربما يحقن الابنفرين تحت الجلد من محلول 1 : 1000 من الابنفرين كما ويعطى عن طريق الاستنشاق للعلاج الطويل الامد او المتقطع ، وان محلول اكثر تركيز كرذاذ nebulizer يستخدم لهذا الغرض . وان هناك ادوية اكثر خصوصية اشيع استخداماً من الابنفرين .

التأثيرات الجانبية

الجرع العالية للنورابنفرين او الابنفرين ربما تسبب ارتفاعاً شديداً في ضغط االدم مع احتمالية نزف دماغي ، استسقاء رئوي ولانظامية القلب التي تشمل الرجفان البطيني ، وحتى الاعراض الاقل خطورة كالخفقان والصداع وصعوبة التنفس ربما تكون ذات اجهادا وخطورة على المريض ، بالاضافة الى ذلك فان تقلص

الوعاء الدموي ربما يسبب اختناق في مكان التسريب الوريدي للنورابنفرين ، ان مثل هذا التلف من الممكن اقلاله بتسريب الفنتولمين ، كغالق لمستقبلات الفا الادرينالية .

ان المرضى الذين يتعاطون مضادات الكآبة نوع ثلاثية الحلقة او الكوانيندين الذي يغلق آألية التقاط الأمين في الاعصاب الادرينالية ربما يظهرون استجابه مضخمة للنورابنفرين والابنفرين .

ورم لب الغده الكضريه Pheochromocytoma

ان نوعا نادرا من ارتفاع ضغط الدم يحدث عن حدوث سرطان بنسيج لب الغدة الكضرية الذي يفرز النورابنفرين وكميات من الابنفرين وبالرغم من ان ورم لب الغده الكضريه من السرطانات النادرة ولكن تشخيصها مهما جدا لانها تسبب نوعا من اشكال ارتفاع ضغط الدم النادرة التي يمكن علاجها. اغلب سرطانات لب الغده الكضريه التي من الممكن كشفها بطرق كيمياوية يلاحظ تراكيز عالية من النورابنفرين وكميات قليلة من الابنفرين والتي قد تصل الى 10-15 ملغم/غم من وزن النسيج وربما يصل مجمل محتوى النسيج من امينات الكتيكول الى 1 غم .

تستخدم العديد من الطرق لتشخيص ورم لب الغده الكضريه وبعض هذه الطرق يعتمد على مبادئ علم الادوية العصبي وبعضها يعتمد على تحديد مستوى امينات الكتيكول في البول او البلازما ومن النادر ان تستخدم اليوم فحوصا دوائية لتشخيص المرض لخطورتها . وتشمل الفحوص الدوائية لتشخيص ورم لب الغده الكضريه نوعين ، الفحوصات التي تثبط فعل النورابنفرين لتقليل الارتفاع في الضغط و الفحوصات التي تزيد افراز امينات الكوتيكول من النسيج المسرطن والتي تسبب زيادة مضاعفة في ضغط الدم .

الادوية التي تقلل ضغط الدم في مريض ورم لب الغده الكضريه Pheochremocytoma هي غالفات مستقبلات الفا مثل الفينوكسي بنزامين والفنتولامين والاخير هو الاكثر استخداما اليوم لتشخيص هذا المرض . ان جرعة مقدارها 5 ملغم منه تحقن بالوريد فاذا انخفض الضغط الانبساطي اكثر من 25 ملم زئبق تعتبر النتيجه نتيجه موجبه ، على اية حال ان نتائج موجبة او سالبة مخطوءه ربما تحصل .

الفحوص الكيمياوية : ان تشخيص Pheochremocytoma غالبا مايتم الان بواسطة تحديد (1) تركيز الامينات في البلازما (2) بتحديد كمية الامينات وكمية مؤيضاتها (النورابنفرين، الميتانفرين وفانليل حامض المندلك) او خليطهم في عينة بول 24 ساعة .

الطرق التشخيصية الاخرى هي هجينه بين الطريقة الدوائية والطريقة الكيمياوية .

الادويه العامله على الجهاز العصبي الودي :

الأدويه الادرينالية الفعل ؛

- النورابنفرين بايترترين : مستحضر مجهز للحقن يحوي (الامبول) على 4 مل (ملم^3) ، ويحوي كل 1 ملم^3 على 1 ملغم من نورابنفرين بايترترين وللحقن بالتسريب الوريدي فان محتويات (الامبول) تضاف الى لتر من 5% محلول دكستروز .

- ابنفرين هايدروكلورايد : مستحضر مجهز على شكل محلول يحوي 01و0 – 1 ملغم /ملم^3 من الابنفرين /ملم^3 للحقن و 1 ملغم/ملم^3 للاعطاء عن طريق الانف و10ملغم/ملم^3 لـلاعطاء على شكل رذاذ nebulization

- الابنفرين بايترتريت : مجهز كبخاخ) ليعطي 160 مايكروغرام لكل بخه .

الابنفرين نفسه مجهز على شكل معلق مائي للحقن يحوي 5ملغم/ملم^3 وكبخاخ يعطي 200 مايكروغرام او 275 مايكروغرام لكل بخة ، الابنفرين بايترتريت (2%) والابنفرين هايدروكلورايد (1و0 – 2%) ايضا مجهز في محلول للاستخدام للعين .

الدوبامين

ن الدوبامين هو احد امينات الكتيكول ويعمل ناقلا عصبيا في اجزاء من الجهاز العصبي المركزي ، وفي الانسجة الطرفية يعمل الدوبامين على المستقبلات الدوبامينيه فضلا عن عمله على مستقبلات بيتا1 الادرناليه.

تأثيرات الدوبامين :

تأثيرات الدوبامين على الحركيه الدموية تعتمد على الجرعة مع اختلافات بين شخص واخر . ان التسريب الوريدي للدوبامين 1-5 مايكروغرام /كغم/دقيقة يزيد تقلص القلب ،ويزيد الطرح او النتاج القلبي outputوالجريان الدموي الى الجهاز البولي . لم تتغير سرعة القلب او معدل الضغط الدموي بشكل ملموس ومع زيادة سرعة التسريب فان الضغط الشرياني يرتفع .

يستخدم التسريب الوريدي للدوبامين في بعض حالات الصدمة حيث ان فقدان الفعالية المقلصة للاوعية المساريقية والبولية تعتبر احدى محاسنه ، في مثل هذه الحالة يجب ان يعطى الدوبامين اذا كان حجم الدم كافي. ان العديد من الشادات الدوبامينية الفمية ذات فائدة عالية في علاج قصور القلب الاحتقاني وارتفاع ضغط الدم. ان اللانظامية البطينية تعد من الاعراض الجانبية للدوبامين وربما يحدث الغثيان والقيء وارتفاع الضغط .

مستحضرات الدوبامين :

- الدوبامين هايدروكلورايد: مجهز في (امبول او فيال) 5 ملغم او حقنة تحوي 200-800 ملغم ، الدوبامين يجب ان يعطى مع 250 او 500 ملم^3 من محلول وريدي بالتسريب الوريدي لتكون جرعة الدوبامين المحقونه 2-5 مايكروغرام /كغم/دقيقة بدايةً ثم تنظم الجرعة حسب الحاجة .

- دوبيتامين هايدروكلورايد : مشابه للدوبامين ويعمل انتقائيا عل مستقبلات بيتا1 بالاضافة الى الفا1 ويستخدم في احتشاء العضلة القلبية مع قصور القلب الاحتقاني و عملية ترقيع الشريان التاجي . حيث ان عمر النصف قصير جدا ويعطى بالتسريب الوريدي عادة بسرعة 2ر5 -10 مايكروغرام /كغم/دقيقة ويجهز الدوبيتامين على شكل فيالات حجمها 20 ملم^3 تحوي على 250 ملغم دوبيتامين هايدروكلورايد يخفف الى 250-1000 مايكروغرام /ملم^3 .

الادوية الادرينالية المختلفة مصنفة على اساس الاستخدام السريري :

ان تصنيف الامينات المحاكيه لعمل الجهاز العصبي المستقل الودي يصبح اكثر بساطة لو وضع على شكل مجاميع طبقا للاستخدام السريري . ان هناك ثلاثة مجاميع كبيرة :

- الادوية القابضة للاوعية الدموية التي يستخدم البعض منها كمزيلات للاحتقان الانفي.

- المرخيات القصبية .

- محفزات الجهاز العصبي المركزي التي تستخدم بشكل شائع كمثبطات للشهية.

بعض الادوية لها فعاليات مزيجة مثل الافدرين الذي يستخدم لخصائصه المحفزة للجهاز العصبي المركزي ، وخصائصه المرخية للقصبات ، وفعاليتة على الجهاز القلبي الوعائي .

الافدرين :

استخدم في الصين لقرون وادخل الى الولايات المتحدة عام 1923 وهو من مقلدات الجهاز الودي النباتية الاصل ويستخدم هذا الدواء في المستحضرات المعطاة دون وصفه طبية ، الافدرين مشابه للابنفرين والنورابنفرين ماعدا ان له فعلا اطول بكثير وهو فعالا عند اعطاءه فميا ويستطيع اختراق الجهاز العصبي المركزي وتحفيزه ، وعلى اساس الوزن فان تأثيره يعادل 1/100 من تأثير امينات الكتيكول . كما انه جيد الامتصاص من المسلك الهضمي ويدوم تأثيره لساعات . ان العديد من تأثيراته المحيطية من الممكن تخفيفها بالحقن المسبق للرزبين او بقطع الاعصاب الودية ، ان تأثيره المرخي للقصبات لا بد وان يكون مباشراً حيث

ان النورابنفرين ليس شاداً له على مستقبلات بيتا2 . وفضلا عن تأثير الافدرين على الاوعية الدموية فان الافدرين يزيد سرعة القلب ويسبب توسع البؤبؤ عندما يطبق على العين كما انه يحفز الجهاز العصبي المركزي

افدرين

الادوية الادرينالية القابضة للاوعية الدموية المرتبطة بالابنفرين والافدرين :

فنيل فرين :

وهو شاد لمستقبلات الفا الادرينالية يستخدم تحت الجلد او عضليا 2-5 ملغم لمنع حدوث انخفاض ضغط الدم خلال التخدير الشوكي ولعلاج انخفاض ضغط الدم الانتصابي orthostatic ، كما انه يضاف الى المخدرات الموضعية لاطالة فعلها ويستخدم موضعياً كمزيل للاحتقان ولتوسيع البؤبؤ .

فنيل فرين

ميثوكسامين :

وهو دواء شاد لمستقبلات الفا الادرينالية ويفتقد الخصائص المحفزة للقلب. ان كل من الميثوكسامين وفنيل فرين ربما يعطيان بالوريد لاحداث خفض انعكاسي في سرعة القلب في مرضى تسارع القلب فوق البطيني .

ميثوكسامين

ميفنترامين :

يعمل على الاوعية الدموية بشكل مباشر وغير مباشر على كل من مستقبلات الفا وبيتا . ان فترة فعله القابض للاوعية الدمويه والمحفز للقلب حوالي 60 دقيقة عند حقنه تحت الجلد بجرعة 10-30 ملغم .

ميفنترامين

ميتارامينول

يشبه الفنيل فرين في خصائصه لكنه يعمل بشكل مباشر وغير مباشر . انه يؤخذ من قبل الالياف الودية ويطلق كناقل كاذب . يعطى الدواء عادة تحت الجلد او بالعضل بجرعه 2-10 ملغم .

ميتارامينول

هايدروكسي أمفيتامين :

يشبه الافدرين في فعله ماعدا ان له فعلا ضعيفا على الجهاز العصبي المركزي وحضر الدواء كمستحضر للاستخدام للعين.

هايدروكسي امفيتامين

مزيلات الاحتقان الانفي

ان قابضات الاوعية الانفية هي ادوية ودية العمل تستخدم لازالة الاحتقان الانفي . ان استخدامها المستمر ربما يحدث التهاب الانف المزمن واحتقان الظهارة الانفية ربما لان الاختناق النسيجي يؤدي الى التورم المعاود .

تحدث هذه الادوية تأثيرات جهازية بالجرع العالية مثل زيادة ضغط الدم ، الدوار ، الخفقان وفي بعض الحالات تحفيز الجهاز العصبي المركزي . الاوكسي ميتازولين والزايلوميتازولين نسبيا اطول فعلا ويستخدمان مرتين او ثلاثة مرات يوميا على التوالي .

ان مزيلات الاحتقان غالبا ماتمزج مع مضادات الهستامين لهذا فان المستحضرات الحاوية على الفنيل فرين ومضادات الهستامين اصبحت اكثر شعبية كأدوية فمية مزيلة للاحتقان الانفي . وتشمل الادويه المزيله للاحتقان الانفي الفنيل فرين ، الاوكسي ميتازولين ، الزايلوميتازولين ، السيدو افدرين ، والفنيل بروبانولمين .

الفنيل بروبانولمين يستخدم ايضا كمثبط للشهية ويصرف بدون وصفة طبية بشكل واسع ، الجرعة المعتدلة منه قد تسبب ارتفاع خطير في ضغط الدم .

بروبيل هكسدرين غالبا يعطى بالاستنشاق له العديد من خصائص الامفيتامين ولكنه اقل تأثيرا على ضغط الدم واقل تأثيرا تحفيزيا للجهاز العصبي المركزي .

نافازولين هو مشتق اميدازوليني قد يسبب دوار شديد وفقدان الاحساس لدى الاطفال وتورم في ظهارة الانف ولا نظامية قلبيه عندما يستخدم بكثرة . تتراهايدروزولين مشابه للنافازولين كيمياويا وفي اعراضه الجانبية .

مرخيات القصبات الهوائيه الادرينالية الفعل

الايزوبروترنول (ايزوبربيل نورابنفرين) :

هو شاد قوي لمستقبلات بيتا ، انه يبسط العضلات الملساء القصبية ويزيد سرعة وتقلص القلب كما انه يبسط الاوعية الدموية خصوصا في العضلات الهيكلية . يستخدم الايزوبروترنول بشكل رئيسي لعلاج الربو القصبي، قد يحدث الحصر الاذنيني البطيني والتوقف القلبي ، وقد يحدث الخفقان ، سرعة القلب واللانظامية القلبية وانخفاض الضغط والذبحه بعد اعطائه ، وان بعض حالات الموت المفاجئ في مرضى الربو قد توعز لكثرة استخدام الايزوبروترنول .

ان السايكلوبروبان ، المخدر الاستنشاقي قد يزيد من حساسية العضلة القلبية للايزوبروترنول وان تأثيره من الممكن غلقه بالبروبرانولول .

الايزوبرترنول هايدروكلورايد مجهز في محلول 25ر0-1% للاستنشاق الفمي ، ومحلول يحوي 05ر0-2ر0 ملغم/ملم^3 للحقن ، وحبوب تحت اللسان تحوي 10-15 ملغم ، ان تأثير الحبوب قد يكون غير منضبط وذلك لكون الامتصاص متذبذب . ومن الممكن اخذ الدواء على شكل بخاخ يعطي 120-130 مايكروغرام من الدواء لكل بخة كما حضر الدواء على شكل سلفات كبخاخ (80 مايكروغرام /بخة) .

المرخيات القصبية الاخرى

مشتقات الثايوفلين وادوية ادرينالية اخرى فضلا عن الايزوبروترنول والابنفرين والافدرين تستخدم ايضا كمرخيات قصبية. الشادات الاختيارية لمستقبلات بيتا2 مثل سالبيوتامول وبيوترنول وميتابروترنول تستخدم في علاج الربو بسبب قلة اعراضها الجانبية على القلب

سالبيوتامول

الادوية الادرينالية الباسطة او المرخية للاوعية الدموية

النايلدرين Nylidrin وايزوكزبرين isoxsuprine :

يرتبط تركيبهم الكيمياوي بالايزوبروترنول ويستطيعان ان يبسطا للاوعية الدموية المحيطية ، ويظهر انهما يعملان بشكل رئيسي كمرخيات وعائية مباشرة مع احتمالية امتلاكهم بعض الفعالية الشادة لمستقبلات بيتا . هذه الادوية استخدمت في امراض الاوعية الدموية الطرفية لزيادة جريان الدم.

النايلدرين ايزوكزبرين

الادوية الادرينالية المحفزة للجهاز العصبي المركزي والمثبطة للشهية

ان الامفيتامينات محفزات قوية للجهاز العصبي المركزي ، الدكستروامفيتامين له فعالية اكبر على الجهاز العصبي المركزي ونوعما اقل فعالية على الجهاز القلبي الوعائي من فعالية نظيره الليفوامفيتامين ، يستخدم هذا الدواء ويساء استخدامه لخصائصه المثبطة للشهية بالاضافة الى ذلك فأن الدكستروامفيتامين يستخدم لعلاج البلاهة و كعلاج ساند في مرض الباركنسون Parkinsons واضطرابات الجهاز فوق الهرمي المصاحبه

لتعاطي ادوية الذهان extrapyramidal disorders ، وكمحفز في علاج فرط النعاس ، يمتص الأمفيتامين من المسلك المعدي المعوي ويصل سريعا الى الدماغ ومؤيضة الرئيسي هو فنيل اسيتون كناتج عن ازالة مجموعة الامين بالجهاز المايكروسومي ، باراهايدروكسي امفيتامين هو المؤيض الاقل تكونا يؤخذ من قبل الاعصاب الادرينالية ويتحول الى باراهايدروكسي نورافدرين الذي يخزن في الحويصلات ويتحرر عند ورود جهد الفعل ولهذا فهو يعمل كناقل عصبي كاذب .

ان مساوئ استخدام مثبطات الشهية تتعلق بالتطور السريع للتحمل tolerance وكذلك فان الفعل المثبط للشهية لهذه الادويه يفقد بعد اسبوع او اسبوعين فقط من العلاج لهذا فان هذه الادوية تساعد فقط كتدبير ساند لفترة قصيرة لعلاج السمنة . الجرعة الكبيرة المتكررة من الامفيتامينات ربما تحدث الذهان psychosis .

الدكستروامفيتامين مجهز مع الامفيتامين في 50:50 معقد الريسين الذي يحوي 5ر12 -20 ملغم من هذا الامين . الميثامفيتامين محفز قوي للجهاز العصبي المركزي ويستخدم لنفس الاغراض التي يستخدم لها الامفيتامين . ومن مضادات الشهيه الاخرى ، فنفلورامين ومازندول يثبطان الشهيه ويستخدمان كعلاج ساند لفتره قصيره اضافه الى تحديد السعرات الحراريه والتمارين والعلاج النفسي .

التضاربات الدوائية

كل الادوية المحفزة للجهاز العصبي المركزي ومثبطات الشهية ربما تسبب فرط ارتفاع ضغط الدم في المرضى الذين يتعاطون مثبطات انزيم الاوكسديز احادي الامين MAO . الكل ماعدا الفنفلورامين تضادد الفعل الخافض لضغط الدم للكوانثدين ، الفنفلورامين قد ينشط الفعل الخافض لضغط الدم للكوانثدين ولمثيل دوبا . الفنفلورامين له فعل منوم وربما يزيد الفعل المثبط للجهاز التنفسي للكحول ولمثبطات الجهاز العصبي المركزي الاخرى . المازندول ينشط الفعل القابض للاوعية الدموية للنورابنفرين ولذا فأن الادوية القابضة للاوعية الدموية يجب ان تستخدم بحذر شديد في المرضى الذين يتعاطون المازندول .

الادوية المضاده اوالغالقه للادرينالين Anti adrenergic drugs

الادوية الغالقة للادرينالين هي الادوية التي تضادد تنافسا فعل امينات الكتيكول والشادات الادرينالية الاخرى على مستقبلاتها الخاصة . وتصنف المضادات الادريناليه الى ضادات مستقبلات الفا و ضادات مستقبلات بيتا ، التصنيف الذي يعكس خصوصية العمل على هذا او ذاك من المستقبلات الادرينالية . الاوعية الدموية تحوي كلا النوعين من المستقبلات وان تحفيز مستقبلات الفا يسبب التقلص وتحفيز مستقبلات بيتا يسبب

الارتخاء . ومن الجانب الاخر فأن الادوية الغالقة لمستقبلات الفا الادرينالية تسبب الانبساط الوعائي وذلك باضعاف الفعل الودي وفي المقابل فان غالقات مستقبلات بيتا عادة لها تأثيرا طفيفا لان مستقبلات بيتا2 لاتتحفز بالابنفرين اثناء الراحة . ولكن غلقها يمنع الفعل الباسط للاوعية للابنفرين او الايزوبروترنول . وفي الاعضاء مثل القلب الذي يحتوي بشكل رئيسي مستقبلات بيتا ، فان غالقات مستقبلات بيتا تضادد فعل النورابنفرين المسرع لعمل القلب .

الادوية الغالقة لمستقبلات الفا الادرينالية :

ان الادوية في هذه المجموعة تختلف فيما بينها بقوة التأثير وفترة الفعل والقابلية النسبية لغلق مستقبلات الفا1 والفا2 . وربما تكون لها خصائص دوائية لا ترتبط بغلقها للمستقبلات الادرينالية.

الفينوكسي بنزامين

الفينوكسي بنزامين هايدروكلورايد يعطى بجرعة 50-100 ملغم . وان هذه الجرعة تخفض ضغط الدم وتثبط الانقباض الوعائي الانعكاسي الذي يحدث طبيعيا في الاوعية الكبيرة عند الوقوف الذي يؤدي الى انخفاض الضغط الانتصابي orthostatic . ان طول فترة فعل الفينوكسي بنزامين يحدث نتيجة الارتباط الثابت بين الدواء والمستقبل الفا . يستخدم الفينوكسي بنزامين في علاج ورم لب الغده الكضريه pheochromocytoma قبل الازالة الجراحية . المريض بهذا الورم يعالج لعدة ايام اواسابيع للاستقرار قبل اجراء الجراحة . الفينوكسي بنزامين ذو فائدة خاصة في هذا الاستخدام لانه دواءاً فمياً طويل الفعل .

ومن بين العديد من الاعراض الجانبية الشائعه والمتفاوتة الحدوث للفينوكسي بنزامين هي انخفاض الضغط الانتصابي orthostatic ، تسارع القلب ، احتقان الانف ، تقلص البؤبؤ . كما ان الفينوكسي بنزامين قد يغلق مستقبلات الهستامين والسيروتوفين والاستيل كولين .

N
O
Cl

فينوكسي بنزامين

تولازولين Tolazoline

ان التولازولين هايدروكلورايد هو غالق ضعيف لمستقبلات الفا ويحدث انبساط وعائي محيطي ، غالبا بواسطة فعله المباشر المرخي على العضل الاملس الوعائي . بالاضافة الى ذلك فانه محفز قلبي مباشر

واستخدامه مصحوب بتسارع القلب والتأثيرات الجانبية الاخرى للدواء مثل زيادة الحركة المعدية المعوية وافراز حامض الهايدروكلوريك .

تولازولين

فنتولامين Phentolamine:

هو غالق لمستقبلات الفا يستخدم لتشخيص ورم لب الغده الكضريه pheochromocytoma ولمنع ارتفاع ضغط الدم خلال الازلة الجراحية للورم . الفنتولامين مسليت مجهزة للحقن 5 ملغم ، وبالاضافة الى فعالية الغالقة للمستقبل فان للدواء فعل اخر مشابه لعمل التولازولين المشابه له كيمياويا . التأثيرات الجانبية تشمل ارتفاع الضغط الانتصابي ، تسارع القلب ، التيبس الانفي والاضطراب المعوي المعدي مثل الغثيان والقيء والاسهال . ان هذا الدواء لا يستخدم كعلاج مزمن لورم لب الغده الكضريه لانه ضعيف الامتصاص بعد الاعطاء الفمي .

فنتولامين

غالقات مستقبلات الفا1 الاختيارية عكسية الفعل (العكسية)

برازوسين prazosin :

كان يعتقد سابقا بانه يعمل من خلال فعله المرخي المباشر على العضل الاملس الوعائي ولكن اخيرا وجد انه غالق لمستقبلات الفا . انه دواء خافض للضغط مفيد مع اعراض جانبية اقل من غالقات مستقبلات الفا الاخرى ربما بسبب فعله الاختياري على مستقبلات الفا مابعد الاشتباك . ان البرازوسين لا يحدث تسرع القلب الملاحظ على سبيل المثال مع فينولين .

برازوسين

يجهز البرازوسين هايدروكلورايد بكبسولات 1-5 ملغم . التأثيرات الجانبية تتضمن الصداع ، الدوار، وانخفاض الضغط بعد الجرعة الاولى انخفاض الضغط الانتصابي orthostatic ، عموما لا يستمر الانخفاض ، وبالامكان التقليل من الاعراض الجانبيه باعطاء الجرعة الاولى وقت النوم او بالزيادة التدريجية للجرعة . البرازوسين هايدروكلوريد مشابهة جدا للبرازوسين وافضل امتصاصا ويعطى على شكل حبوب جرعة واحدة يومياً 1-5 ملغم .

قلويدات الاركوت Ergot alkaloids

بعض قلويدات الاركوت مثل الاركوتامين Ergotamaine تملك فعلا غالقا لمستقبلات الفا الادرينالية . على اي حال فان هذه القلويدرات تستخدم بسبب فعلها القابض للاوعية المباشر وافعالها المقلصة للرحم (المشابهه لفعل الاوكسي توسين) oxytocic .

الادوية الغالقة لمستقبلات بيتا الادرينالية

ان هذه الادوية هي مثبطات تنافسية لامينات الكتيكول على مستقبلات بيتا الادرينالية تأثيراتها العامة موضحة في جدول رقم 5 ، بعض هذه الغالقات لها قدرة اكبر نسبيا لغلق المستقبل بيتا1 في القلب وتختلف الغالقات فيما بينها في خصائصها فترة فعلها جدول رقم 6 يظهر المميزات العامه لهذه الغالقات .

وبالرغم من ان غالقات مستقبلات بيتا ثبتت فائدتها اولا في علاج الذبحة الصدرية ولكن لها العديد من دواعي الاستعمال السريرية الاخرى التي تشمل ارتفاع ضغط الدم ، لا نظامية القلب ، تسمم الغدة الدرقية thyrotoxicosis ، اعتلال القلب التضخمي hypertrophic cardio myopathy و الصداع النصفي والزرق glaucoma .

ان اول غالق لمستقبلات بيتا وهو داي كلوروايزوبروترنول صنع باحلال الكلورايد محل مجاميع الهيدروكسيل الفينولية في حلقة الشاد الايزوبرترنول . على اية حال ان البروبرانولول اول دواء غالق لمستقبلات بيتا استخدم سريريا ومازال الاكثر استخداما في اي وقت .

البروبرانولول propranolol

التأثيرات الدوائية : البرابونولول ضاد تنافسي لفعل أمينات الكتيكول على مستقبلات بيتا . ولذلك فان الدواء يحدث فعلاً كرونوتروبي chronotropic سالب و اينوتروبي intropic على القلب ، ويبطئ التوصيل الاذيني البطيني ويحدث التقلص القصبي وقد يحدث انخفاض سكر الدم hypeglycemia كما انه يحدث فعلا مشابه للكوندين quindine (ثبات الغشاء) على القلب في الجرع الكبيرة . البروبرانولول هو عبارة عن

خليط شكله (ليفو) levo غالق لمستقبلات بيتا وشكله (دكسترو) dextro له فعل اكبر على الغشاء . ان فعل البروبرانولول من الممكن منعه بجرعة كافية من شادات مستقبلات بيتا مثل الايزوبرترنول ، او بواسطة الكلوكاكون glugagon الذي يعمل على مستقبلات مختلفة ولكنه ايضا ينشط انزيم الادنليت سايكليز .

الحركية الدوائية :

يمتص البروبرانولول بشكل كامل من المسلك المعدي المعوي ولكن حوالي 50% تفقد فعاليتها بواسطة الكبد عندما يمتص الدواء بتأثير المرور الاول first –pass effect ، تركيزه في البلازم متفاوت . مؤيضه الرئيسي هو 4-هايدروكسي بروبرانولول وهو مؤيضا فعالا كغالق لمستقبلات بيتا ولكن له عمر نصف اقل . ولقصر عمر البرابرونولول فانه يعطى كل 6-12 ساعة اعتمادا على غرض الاستخدام . ان انخفاض الوظيفة الكلوية لها تأثير ضعيف على منهج اعطاء الجرع . وفي اليد الاخرى فان الادويه التي تعمل حث انزيمات الأيض مثل الفينوباربيتال تزيد سرعة تصفية الدم من البرويرانولول . اما تليف الكبد او الادوية مثل السمتدين cimetidine التي تثبط الأيض الكبدي فانها لا تقلل التصفية وحسب ولكنها تزيد التوفر الحيوي للبروبرانولول (لتقليل أيضه الناجم عن المرور الاول على الكبد).

الاستخدامات السريرية :ان تأثير البروبرانولول في لانظامية القلب ينتج عن غلقه لمستقبلات بيتا . ويستخدم الدواء في تسرع القلب مافوق البطين supraventicular كما يحصل في تسمم الغدة الدرقية thyrotoxicosis .

ان تسرع البطين المتسبب يامينات الكتيكول والدجيتالس تعتبرمن دواعي استخدام البروبراتولول ولكن البروبرانولول لا يمثل الاختيار الاول في الانواع الاخرى من تسرع البطين. ألم الذبحة الصدرية يزال بالبروبرانولول في بعض المرضى الذين لا يستخدمون النايتروكسرين تحت اللسان ، ان الفائدة تأتي من خلال كون البروبرانولول يخفض سرعة القلب ويقلل من شد الجدار وتقلص البطين الايسر وان كل ذلك يقلل الحاجة للاوكسجين .

التأثيرالخافض لضغط الدم للبروبرانولول لم يفسر بطريقة مقنعة تماما . ان قلة النتاج القلبي يبدو انه السبب الرئيسي ولكن اثباط انطلاق الرنين وبعض تأثيرات الدواء على الجهاز العصبي المركزي يضن فضلا عن آليات اخرى ممكنة بانها سبب التأثير الخافض لضغط الدم ، ان غلق مستقبلات بيتا قبل التشابك مع النقصان اللاحق في انطلاق النورابنفرين في العلاج الطويل الامد ايضاً اقترح كجزء من آلية عمل البروبرانولول الخافضه لضغط الدم .

في احتشاء العضلة القلبية ان العلاج بغالقات مستقبلات بيتا لسنة او اكثر بعد الاحتشاء وجد ان له تأثير طبياً ضد حدوث الموت او عودة الاحتشاء . ان الاعطاء الوريدي السريع للميتوبرولول Metoprolol او الاتنولول عند ادخال المريض يليه العلاج الفمي لمدة 7 ايام كان مفيدا لخفض معدل الوفيات التي تحدث طبيعياً في اليومين الاولين بعد الاحتشاء .

كما يستخدم البروبرانولول كعلاج وقائي في الصداع النصفي ولتقليل الارتعاش واعراض الجهاز العصبي الذاتي التي ترافق القلق anxiety

التأثيرات الجانبية والتضاربات الدوائية :

ان التأثيرا الجانبية الرئيسية للبروبرانولول تنتج عن تقلص القصبات ، الحصار القلبي heart block واثباط التقلص القلبي ، وعموما الادوية الغالقة لمستقبلات بيتا ينهى عن استخدامها في مرضى الربو .

ربما يسبب البروبرانولول انخفاض سكر الدم و يتداخل مع خفض سكر الدم بالانسولين . وقد يمنع حصول تسرع القلب الذي يعتبر دليلا لانخفاض سكر الدم في مرضى السكر . التأثيرات المركزية لغالقات مستقبلات بيتا وتشمل الدوار ، التعب ، اضطرابات النوم كالكوابيس ، والهلوسة والكآبة ، هذه التاثيرات تبدو اقل حدوثا مع مضادات مستقبلات بيتا ضعيفة الذوبان في الدهون . البروبرانولول قد يزيد التأثير الخافض للضغط للفينوثيازينات ويثبط تأثيرات الدوبامين على مستقبلات بيتا .

الانسحاب من البروبرانولول : ان الانسحاب من البروبرانولول وغالقات مستقبلات بيتا الاخرى قد يؤدي الى زيادة تهيج القلب . وتعاظم الذبحة الصدرية وحتى الاحتشاء القلبي ، هذه التغييرات تبدأ خلال يومين من قطع العلاج ولكن حالة المريض ترجع الى الطبيعي خلال 10- 14 يوم . هذه المتلازمة عموما تعزى الى تزايد upregulation مستقبلات بيتا كحصيلة للغلق المستمر بالدواء . ان من المهم ان يتم الانسحاب من العلاج بغالقات مستقبلات بيتا بالتدريج، غالقات مستقبلات بيتا تضعف ظهور اعراض تسمم الغدة الدرقية والتي ربما ستظهر بشكل متضخم (عاصفة الدرقية) عندما يوقف استخدام غالقات مستقبلات بيتا .

الادوية الاخرى الغالقة لمستقبلات بيتا الادرينالية :

غالقات مستقبلات بيتا التي طورت لاحقا تختلف عن البروبرانولول بنواح عديدة . ان لها خصوصية العمل على القلب حيث تظهر غلقاً لمستقبلات بيتا1 ولا تؤثر على بيتا2 ، ان من محاسنها امكانية استخدامها في مرضى الربو ومرضى السكر .ان غالقات بيتا الاقل ذوبان في الدهون (الاتنولول والنادولول والاسيبيوتولول) قد تحدث اقل تأثيرات جانبية على الجهاز العصبي المركزي وتطرح غير متأيضة بنسبة اكبر . بالرغم من

الفروق في اعمار النصف فان اعطاء اي من هذه الادوية مرة او مرتين يومياً مؤثراً في كعلاج خافض لضغط الدم ، نادولول nadolol وبندولول pindalol مثل البروبرانولول ليس لديهم خصوصية على القلب فقط ويغلقا مستقبلات بيتا1 وبيتا2 ، البندولول له فعل شاد لمستقبل بيتا intrinsic وفعالية مثبتبه للغشاء ، التأثير الذي قد يؤدي الى تسرع القلب اذا كان النسق الودي ضعيفاً . لابتولول labetalol هو خافض لضغط الدم غير اعتيادي فبالاضافة لكونه ليس له خصوصية في غلق مستقبلات بيتا فانه يغلق مستقبلات الفا1 . تيمولول timolol ايضا لايملك خصوصية للعمل على القلب . و فضلا عن فوائدها في الجهاز القلبي الوعائي ، فان غلق مستقبلات بيتا يقلل من تكوين السائل الزجاجي . ان من غير المؤكد فيما اذا كان هذا التأثير ينتج عن غلق مستقبلات بيتا او بينه التأثير ciliary processes او على الاوعية الدموية . البروبرانولول لا يستخدم في العين بسبب فعله المخدر الموضعي ولكن timolol يعتبر دواء الاختيار الاول من قبل العديد من اطباء العيون كعلاج اول للزرق ، ميتابرولول metaprolol ، وأتنولول atenalol وأسبيتولول acebutolol تختلف عن الادوية اعلاه في خصوصيتهم النسبية في العمل على القلب ، ان هذه الادوية اكثر أمان عند الأستخدام في مرضى الربو من تلك الأدوية التي ليست لها خصوصية العمل على مستقبلات بيتا1 فقط . ولكن لازالت غير خاليه من خطر غلقها لمستقبلات بيتا2 عند استخدامها بجرع علاجية وحتى حينما تستخدم بحذر في المرضى المصابين بمرض الربو فان حقن شادات مستقبلات بيتا2 معها ربما يكون ضروريا. بيتاكزالول Betaxolol وهو ضاد متخصص للمستقبلات القلبية وقد ثبتت كفائته في علاج الزرق وفي هذا الاستخدام سجل ان له تأثيرات طفيفة على الجهاز التنفسي في مرضى الربو . الليفوبينولول levobunolol هو غالق لمستقبلات بيتا طويل الفعل وقد ثبتت كفائته في علاج الزرق .

جدول رقم 5 :تأثيرات غلق مستقبلات بيتا الادرينالية

سرعة القلب	تقل
تقلص العضل القلبي	يقل
النتاج القلبي	يقل
ضغط الدم الشرياني	لايتغير او يقل
تأثير التمرين على سرعة القلب والنتاج القلبي	يقل
تأثيرات الادوية الشادة لمستقبلات بيتا (القلبية ،الشريانية،القصبية، الايضية)	يغلقه

جدول رقم 6 : غالقات مستقبلات بيتا الادرينااليه ، خصائصها استخداماتها ، واشكال الجرع

الدواء	الاستخدام العلاجي	عمر النصف / ساعه	الفعاليه الشاده لمستقبلات بيتا	الخصوصيه القلبيه النسبيه (بيتا 1)	اشكال الجرعه / ملغم
بروبرانولول هايدروكلورايد propranolol-HCl	ارتفاع الضغط ، الذبحةالقلبية، احتشاء القلب ،لانظامية القلب	4-3			حبوب 10-90 ، كبسول 60-160 محلول 4،8 ،80/مل ، محلول حقن 1/مل
نادولول nadolol	ارتفاع الضغط ،الذبحةالقلبية،	24-20			حبوب 20-160
بندولول pindolol	ارتفاع الضغط	4-3	+		حبوب 5 ، 10
بنبيوتولول penbutolol	ارتفاع الضغط	5	+		حبوب 20
تيمالول ماليت timolol maleate	ارتفاع الضغط ،الذبحةالقلبية، الكلوكوما(الزرق)	4			حبوب 5 – 20 قطرة 25و0، 5و0 %
لبيتالول هايدروكلورايد labetalol-HCl	ارتفاع الضغط	8-6	+		حبوب 100-300 ، محلول حقن 5/ مل
ميتابرولول ترتريت metoprolol tartrate	ارتفاع الضغط ،الذبحةالقلبية، احتشاء القلب ،	7-3		+	حبوب 100،50 ، محلول حقن 1/ مل
اتينولول atenolol	ارتفاع الضغط ، الذبحة القلبية،احتشاء القلب ،	9-6		+	حبوب 100،50 ، محلول حقن 10/5مل
اسبيوتولول هايدروكلورايد acebutolol –HCl	ارتفاع الضغط ، لانظامية القلب	4-3	+	+	كبسول 400،200
ايسمولول esmolol	لانظامية القلب	15ر0		+	محلول حقن 250،10/ مل
بيتاكسولول هايدروكلورايد betaxolol-HCl	ارتفاع الضغط ،الكلوكوما (الزرق)	22-14		+	حبوب 10 ،20 قطرة 25و0 ، 5و0 %
ليفابيونولول levobunolol	الكلوكوما (الزرق)				قطرة 5و0 %
ميتيبرانولول metipranolol-HCl	الكلوكوما (الزرق)				قطرة 5و0 %

بروبرانول نادولول بندولول اتينولول

تيمالول لبيتالول ميتابرولول اسيبيتالول

ايسمولول بيتاكسولول ليفابيونولول ميتيبرانولول

أدوية الجهاز العصبي المركزي

Pharmacology of central nervous system

أدوية الجهاز العصبي المركزي

مقدمه

النقل الكيمياوي في الجهاز العصبي

ان التقدم الذي حصل في معرفتنا للنواقل العصبية قد تأتي من خلال ايجاد ادوية تعمل بشكل شادات agonist او ضادات antagonist انتقائيه في الجهاز العصبي ، وعموما قد تكون النواقل العصبية neurotransmitters لها فعلا خاصا في الجهاز العصبي المركزي حصرا وبعضها فضلا عن عملها في الجهاز العصبي المركزي فان لها افعال محيطية peripheral ولكي تحسب المادة المفرزة كناقل عصبي فيجب ان تحقق مجموعة من الشروط ومنها :

- يجب ان توجد هذه المادة وتفرز في الاشتباك العصبي synaps
- يجب ان تخزن في النهاية العصبية ماقبل الاستباك presynaptic
- يجب ان تجري عمليات تصنيعها في العصب ماقبل الاشتباك .
- يجب ان تتحرر عند التحفيز العصبي nerve stimulation
- يجب ان تؤدي فعلا على الغشاء مابعد التشابك postsynaptic membrane
- يجب ان يكون ايضها في الاشتباك metabolized in synaps .

ان اغلب الادوية العاملة على الجهاز العصبي يكون عملها اما بتحفيز او تثبيط عمل هذا الناقل العصبي او ذاك ، وقد يجري تحفيز الناقل العصبي اما بزيادة تصنيعه او تحفيز تحرره او منع أيضه في الاشتباك او باعطاء الادوية الشاده التي تحاكيه في العمل agonists ، ومن الممكن اثباط عمل الناقل العصبي اما بمنع تصنيعه او بمنع افرازه او بغلق مستقبلاته في الغشاء مابعد الاشتباك .

وتشمل النواقل العصبية :

- الأمينات الاحادية Mono amines

وتشمل الدوبامين والنورادرينالين والسيروتونين ، لقد عرف ان هنالك ثلاث مسالك صاعدة من الاعصاب التي تعمل بالامينات الاحادية في ادمغه اللبائن . ان اجسام الخلايا العصبية لهذه المسالك متواجدة في الدماغ الاوسط midbrain ومحاورها تنقل الاشارات العصبية لعدة مناطق في الدماغ ، فان المسلك الدوباميني (المادة السوداء – الجسم المخطط) nigrostriatal يلعب دورا مهما في الحفاظ على المشي gait والوضع posture وان تنكس اعصاب هذا المسلك يؤدي الى حصول مرض الباركنسون. ان المسالك النورادرينالية والدوبامينية الصاعدة الى الجهاز الحوفي (الطرفي) limbic system لها وظائف عديدة . ان الجهاز الحوفي عبارة عن دوائر عصبية متعددة تربط قرن آمون hippocampus والحزمة المقوسة fornix bundle والجسم الحلمي mammillary body والمهاد thalamus والتلفيفة المطوقة cingulated gyrus واللوزة amygdale ، ان الجسم الحوفي يلعب دورا مهما في تنظيم المزاج mood . ان اضطرابات المزاج والسلوك تحصل لاضطراب عمل النواقل العصبية في الجسم الحوفي وان العديد من الادوية التي تؤثر على المزاج تؤدي فعلها على تلك النواقل ، فان الكآبة ترتبط بقلة وظيفته الامينات الاحادية فيما يرتبط الهوس mania والتهجات السلوكية الاخرى بزيادة فعاليته الامينات الاحادية ويرتبط الذهان بفرط النشاط الدوباميني .

على اي حال قد يكون من الصعوبة فصل دور كل ناقل عصبي في كل حالة من حالات اضطراب المزاج ، غير ان الادوية التي تحدث تهيج الجهاز العصبي فانها تزيد فعالية الأمينات الاحادية مثلا الكوكايين يثبط التقاط او اعادة اخذ الامينات العصبية من قبل النهاية العصبية والامفيتامينات تحفز افراز الامينات الاحادية من النهايات العصبية ومضادات الكآبة مثل الامبرامين imipramine تثبط التقاط الامينات الاحادية (النورابنفرين) من الاشتباك العصبي ، اما مضادات الكآبة التي تثبط انزيم الاوكسديز احادي الامين MAO فمن اسمها تمنع ايض النورابنفرين مؤدية الى اطالة فعله .

ان المسالك السيروتونينية الصاعدة تغذي الجهاز الحوفي وان التغييرات في وظيفة ناقل السيروتونين ترتبط بتغييرات في الحساسية للمحفزات المؤلمة painful stimuli ، تغيرات السلوكيات الجنسية sexnal behavior تغييرات نموذج النوم sleep pntterns وحصول القلق anxity واضطرابات الشهية appetite وان ادوية جديدة من مضادات الكآبة تعمل من خلال اثباطها التقاط re uptake السيروتونين .

- الاستيل كولين

ان الاعصاب التي تعمل بالاستيل كولين منتشرة في الدماغ بتركيز عالي في المهاد ، النوى القاعدية ، جذع الدماغ والحبل الشوكي ، ويتواجد في الدماغ كلا النوعين من المستقبلات النيكوتينية والمسكرينية للاستيل كولين. وغالبا يعمل الاستيل كولين كناقل محفز ، وان له دورا كبيرا في مرض الباركنسون الذي يعالج اما بتحفيز النقل الدوباميني او باثباط النقل الكوليني يشار الى ان للاستيل كولين دورا في العمليات الادراكية فان مجاميع من الاعصاب الكولينية تنتكس في مرض الزهايمر لذا فانه يعالج بالادوية الكولينية الفعل .

- **الاحماض الامينية amino acide transmitter**

يلاحظ ان الجهاز العصبي المركزي يحوي على نواقل امينية مثبطة مثل حامض الكاما امينو بيوتريك GABA والكلايسين glycine وكذلك نواقل امينية محفزة تشمل الكلوتاميت L- glutamate و الاسبارتيت L- aspartate ولوجود ناقل GABA في اعصاب النوى القاعدية فان له دورا في مرض الباركنسون ، كما ان الادوية المحاكية للـ GABA مثل مركبات الباربجيوريت والبنزوديازبين تعطى لعلاج القلق والارق والصرع لترجيح كفة الناقل الاثباطي المتغلب في الجهاز العصبي المركزي (GABA) . اما الكلايسين فهو ناقل عصبي اثباطي متغلب في الحبل الشوكي وان سم جراثيم الكزار tetanus toxin يمنع تحرر الكلايسين من خلايا renshaw مؤديا الى حدوث تشنج غير مسيطر عليه في العضلات الهيكلية كما يحصل في الاصابة بالكزاز ، كما ان الستركنين غالق لمستقبلات الكلايسين لذا يحصل التشنج العضلي عند التسمم بالستركنين .

- **البيبتيدات المشابهة للمورفين opioid peptide**

لوحظ ان الدماغ وفي اجزاء عديدة خصوصا الجهاز الحوفي والاقسام المتعلقة بالاحساس بالالم تفرز ببتيدات مشابهة للمورفين ولها على بعض مستقبلاتها تأثيرا مسكنا ومن هذه الببتيدات الاندورفين والانكفانين والداينورفين وان مسكنات الالم المركزية (الافيونات) opiates تعمل كشادات agonist للبيبتيدات الدماغيه مؤدية الى تقليل الاحساس بالالام الحشوية والطرفية .

فضلا عن ذلك فان معالجة التسمم بالادويه المؤثره على الجهاز العصبي غالبا ماتتم من خلال التداخل مع النواقل العصبية ومستقبلاتها في الجهاز العصبي المركزي فان جرعة فائضة من المورفين ينبغي عكسها باعطاء الادوية المضادة او الغالقة لمستقبلات النواقل العصبيه الببتيديه ، وان جرعة فائضة من الاستيل كولين ينبغي تفادي تأثيراتها السامة باعطاء الادوية الغالقة للمستقبلات الكولينية وهكذا بالنسبة للادوية الدوبامينية او الادرينالية والادويه الشاده لناقل الكابا .

المخدرات العامة General Anesthesia

لقد بدأ التاريخ الحقيقي للتخدير عام 1840 حينما نجح مورتن Morton في تثبيت كفاءة الايثر في التخدير في طب الاسنان ، بعد ذلك توالى اكتشاف المخدرات العامة الاكثر أمانا في الاستخدام سوى أكانت المخدرات التي تعطى حقنا او التي تعطى استنشاقاً ، فضلا عن ذلك فقد تم ادخال مخدرات ليست فيها مخاطر الانفجار او الاشتعال وتحسنت وسائل وتقنيات اعطاء المخدرات مما وسع كثيرا من استخدام الجراحة واصبح من الممكن اجراء العمليات الكبرى وفوق الكبرى بشكل أمين .

ان المخدرات الجيدة هي المخدرات التي تحدث فقدان الوعي hypnosis والتسكين analgesia وفقدان الذاكرة amnesia والارتخاء العضلي muscle relaxation .

وبالرغم من ان بعض الجراحات من الممكن اجرائها على المريض الواعي ولكن غالبا من المفضل ان تجري على مريض فاقد الوعي خصوصا وان الكثير منها تحتاج ادخال انبوب القصبة الهوائية وفي ذلك يفضل ان يكون المريض نائما او فاقدا للوعي . كما ان من المعروف ان العملية الجراحية بطبيعتها مؤلمة painful وان على التخدير ان يزيل هذا الالم سوى كان المريض يقضا او فاقداً للوعي . كما ان الجراحة غالبا محنة مرعبه frightening ordeal ويجب ان يكون المريض فاقدا للذاكرة خلالها . وبالرغم من ان الارتخاء العضلي قد لا يكون مطلوبا دائما لكنه قطعا يكون التعامل مع المريض سهلا خصوصا في العمليات الكبرى كلما كانت عضلاته الهيكلية في حالة ارتخاء . وعموما ليس هنالك مخدرا يستطيع ان يعطي كل هذه المواصفات لذا غالبا مايستخدم مزيجا لتحقيق التأثيرات السالفة الذكر . بل يقتضي في كثير من الاحيان اعطاء ادوية ماقبل التخدير premedications ولعدة اهداف منها ازالة الألم وازالة الخوف ،ولغرض التنويم او لغلق المنعكسات الكولينية للعصب التائه لعدة اغراض ستتم مناقشتها لاحقا ، ومن الادوية التي تستخدم ماقبل التخدير :

1- المسكنات المركزية (Narcotic analgesics) :

وربما يعطى المورفين او غيره من هذه المجموعة لاحداث التسكين ، والنشوه euphoria والتنويم وربما يصاحب هذه الادوية بعض الأعراض الجانبية منها تثبيط مركز التنفس والغثيان والقيء .

2- مركبات البنزوريابين :

وربما يعطى الديازيبام او غيره من هذه المجموعة لاقلال مستوى القلق لدى المريض ومن ميزات هذه المجموعة ان ليس لها تأثيرا كبيرا على التنفس والجهاز القلبي الوعائي .

3- المضادات المسكرينية :

وقد يعطى الاتروبين او السكوبلامين لغلق منعكسات العصب التائه واثباط افراز اللعاب وافراز القناة التنفسية ومنع القيء كما ان السكوبلامين يحدث ايضا فقدان الذاكرة لدى المريض ، عموما ان اثباط افراز اللعاب وافرازات القنوات التنفسية ومنع حصول اللعاب يمنع من حصول التهاب الرئة الاستنشاقي aspirated pneumonia

نظريات التخدير

وضعت العديد من النظريات لتفسير كيفية حدوث التخدير عند استخدام المخدرات ومن هذه النظريات :

- النظرية الايضية : وتتركز هذه النظرية على ان كف العصب عن النقل العصبي يحصل لان المخدرات تتداخل مع التنفس العصبي neuronal respiration والايض العصبي ولكن اغلب الباحثين يشير الى ان الاضطرابات الايضية التي تحصل في العصب هي نتيجة وليس سببا للتخدير.

- نظريات الغشاء العصبي : اغلب النظريات التي تفسر سبب حصول التخدير تركز على تداخل المخدرات مع وظائف غشاء الخلية العصبية الضرورية لحصول تهيج العصب ودخوله في جهد الفعل وتوصيل النبضات العصبية وافراز النواقل العصبية وتشمل نظريات الغشاء مايلي :

- نظرية ذوبانية المادة المخدرة في الدهون

وتعتمد هذه النظرية على الترابط بين معامل تجزئة partition coefficient المخدرات بين الدهون /الماء وقدرتها على احداث التخدير العام اي انها تعتمد على فكرة ان قوة التخدير للمخدرات تعتمد على كمية المخدر الذائبة في الدهون .

- نظرية الفعالية الديناميكية – الحرارية

وتعتمد هذه النظرية على قانون النشاط الديناميكي الحراري : التركيز المولاري للمخدر الذائب x معامل النشاط الديناميكي الحراري ، ان ferguson فيركسون اول من اشار الى هذه النظرية 1939 واكد ان المخدرات التي لها نشاط ديناميكي حراري متساوي لها نفس قوة التخدير .

- نظرية اشغال الغشاء membrane occupancy theory

بهذه النظرية افترض مولينز mullins ان درجة التخدير للمخدر تتناسب مع الحجم الجزئي لغشاء الخلية الذي يشغل بواسطة المخدر .

- نظرية توسع او تمدد الغشاء membrane expansion theory

تعتمد هذه النظرية بان جزيئة المخدر تدخل الجزء الكاره للماء hydrophotic لغشاء الخلية بين الدهون والبروتين الغشائي مؤديا الى تشويه distortion وتمدد الغشاء وهذا يتداخل ويعرقل جريان الصوديوم مانعا حصول جهد الفعل ومعطلا النقل العصبي

علامات ومراحل التخدير

ان كوديل Guedel قد قسم علامات ومراحل التخدير الى اربع مراحل استنادا الى مراحل التخدير التي سجلت بأستخدام الداي اثيل ايثر ، غير ان هذا التقسيم مازال سليما ، ومازال تحديد عمق التخدير يتم بناءا على هذه العلامات والمراحل :

- المرحلة الاولى (مرحلة التسكين) Analgesia :

وتبدأ هذه المرحلة من بداية اعطاء المخدر الى فقدان الوعي ، يفقد المريض تدريجيا الاحساس بالألم نتيجة التداخل مع الفعل الحسي في القناة الشوكية المهادية spinothalamic tract غير ان النشاط الحركي والمنعكسات لا تزال طبيعية في هذه المرحلة

- المرحلة الثانية : مرحلة التهيج : excitement

وتمتد هذه الفترة من فقدان الوعي الى مرحلة التنفس غير المنتظم الى استعادة التنفس المنتظم ويظهر على المريض الهذيان وسلوك مقاوم عنيف violent combative behavior ، يرتفع ضغط الدم ويكون غير منتظم وتزداد سرعة التنفس مع الحركة الطوافية للعين ولتفادي هذه المرحلة من التخدير فان الثايوبنتال يجب ان يعطى وريديا قبل التخدير الاستنشاقي .

- المرحلة الثالثة : مرحلة التخدير الجراحي surgical anesthesia

وفي هذه المرحلة تنفذ العمليات الجراحية وبناءا على تقسيم كوديل فان هذه المرحلة تقسم الى 4 مستويات من عمق التخدير . حركة العينين تتوقف تدريجيا والبؤبؤ يتضيق اولا ثم يتوسع تدريجيا وتخمد منعكسات جفن العين والقرنية والبؤبؤ ، يتوقف منعكس البلع والقيء وترتخى العضلات الهيكلية ، التنفس بداية يكون عميق ومنتظم ثم يصبح سطحي ، وهذه المرحلة يصاحبها تقدم متواصل في تثبيط الجهاز الشبكي الصاعد scending reticular system .

- المرحلة الرابعة : الشلل النخاعي medullary paralysis

في هذه المرحلة يصبح الموت وشيكا ،البؤبؤ يصل اقصى توسعه ، التنفس يتوقف ،وهذه المرحلة هي مرحلة فرط جرعة التخدير التي من الممكن عكسها اذا اوقف اعطاء المخدر وعولج المريض بالتنفس الاصطناعي ، وتحدث نتيجة شلل مركز التنفس وشلل المركز الوعائي الحركي في النخاع المستطيل وقد يعقبها الموت .

مراحل عملية التخدير

ان عملية التخدير تقسم الى ثلاث مراحل هي احداث التخدير induction، ادامة التخدير maintenance والافاقة recovery .

- احداث التخدير : هو الفترة من بداية اعطاء المخدر الى حصول التخدير الجراحي ومن الضروري عند الاحداث ان نتفادى مرحلة الهيجان (المرحلة الثانية) من التخدير التي قد تلاحظ عند اعطاء بعض المخدرات خصوصا القديمة ، لذا فان التخدير العام غالبا مايحدث باعطاء المخدرات الوريدية مثل الثايوبنتال الذي يحدث فقدان الوعي خلال 15 ثانية من الحقن وفي هذا الوقت من الممكن اعطاء مخدر وريدي او استنشاقي اخر للحصول على التخدير الجراحي المطلوب وربما ايضا اعطاء المرخيات العضلية مثل الفكيورونيم vecuronium او الاتراكيوريم atracurium والسكسنيل كولين succinylcholine وفي الاطفال قد تستخدم المخدرات الاستنشاقسة مثل هالوثين halothane او سيفوفلورين sevoflurane للاحداث (الاحداث الاستنشاقي inhalation induction)

- ادامة التخدير : هي الفترة التي يكون فيها المريض مخدر جراحيا بعد حقن مزيج المخدرات اللازم للوصول الى المرحلة الثالثة (مرحلة التخدير الجراحي) في هذه المرحلة يجب ان تتابع الوظائف الحيوية

للمريض واستجابتة لمختلف المنعكسات طيلة فترة الجراحة مع الحفاظ على التوازن بين عمق التخدير المطلوب وكمية المخدر التي تحقن او تعطى استنشاقا خلال الجراحة . وغالبا مايدام التخدير باعطاء المخدرات الاستنشاقية لان معها تتوفر سيطرة جيدة على عمق التخدير وغالبا ماتعطى الافيونات مثل فنتانيل fentanyl مع المخدرات الاستنشاقية لان الاخيرة ليس لها فعلا تسكينيا جيدا

- الافاقة من التخدير : وهي استعادة الوعي بعد التخدير اي سحب المريض من تاثير المخدرات وهي عملية معكوسة للاحداث لان في هذه الفترة - التي غالبا لا يدخلها المريض بسبب ايض الدواء بل بسبب اعادة توزيعه redistribution من الجهاز العصبي الى الجسم - يجب ان تستمر مراقبة المريض حتى عودته الى الوظائف الفسلجية الطبيعية .

انواع المخدرات العامة Type of general anesthesia

المخدرات الوريدية intravenons anesthesia

تستخدم المخدرات الوريدية للاحداث السريع للتخدير ومن ثم يدام التخدير باحد المخدرات الاستنشاقية وتتضمن المخدرات الوريدية : الباربجيريت (مثل الثايوبنتال thiopental والميثوهكسيتال methohexital) ومركبات البنزوديازبين (مثل ميدازولام medazolam وديازيبام diazepam) والافيونات (مثل المورفين morphine ، فنتانيل fentanyl ، رميفنتانيل remifentanil) والبروبوفول propofol والكيتامين ketamine ومخدرات اخرى مثل الدروبريدول و دكسيديتومدين dexedetomidine .

-1 الباربجيريت Barbiturates

وتستخدم غالبا الباربجريت قصيرة الفعل لاحدات التخدير وان اشيع الادوية استخداما من هذه المجموعة هو الثايوبنتال thiopental والميثوهكسيتال methohexital .

- ثايوبنتال thiopental

هو مسحوق اصفر باهت ذائب بسرعة في الوسط القلوي غالبا مايحضر كمحلول مائي 5ر2 % في PH 5ر10 وهو حامض ضعيف . ينتشرعند حقنه وريديا بسرعة بسبب ذائبيته العالية في الدهون فيدخل الجهاز العصبي سريعا ويحدث فقدان الوعي خلال 10-15 ثانية ومن ثم فان انتهاء فعله يحصل نتيجة اعادة توزيعه

فيعود من الانسجة الغنية بالاوعية الدموية مثل الدماغ الى الانسجة الاخرى كالعضلات الهيكلية واخيرا الانسجة الشحمية .

ثايوبنتال صوديوم

والثايوبنتال يتأيض في الكبد بواسطة الاكسدة المعتمدة على السايتوكروم بـ 450 حيث يحصل اكسدة للسلسله الجانبية واحيانا ازالة المثيل من ذرة الكاربون (5) وان عملية الايض هذه اقل سرعة من اعادة التوزيع ولذلك فان الثايوبنتال لايعطى كمخدر بمفرده الا في العمليات القصيرة التي لا تحتاج اعادة حقنه كما لا يستخدم لادامة التخدير ، وعموما فان الافاقة من جرعة الثايوبنتال تحصل بعد 15 دقيقة نتيجة انتشار الدواء من الدماغ الى الجسم التي تجعل تركيزه في الدماغ اقل من التركيز المطلوب للتخدير . ان مركبات الباربجيوريت ليس لها تأثير مسكن ولذلك قد تعطى معها المسكنات في حال الحاجة اليها كما ان مركبات الباربجيوريت لا تملك فعلا مرخي للعضل قويا . الثايوبنتال يعبر المشيمة ويصل ذروة التركيز في الجنين خلال 3 دقائق ، وللثايونتال تاثيرات قليلة على الجهاز القلبي الوعائي ، انه يثبط تقلص العضلة القلبية ويرخي العضل الاملس في الاوعية الدموية ولكن ربما يحدث انخفاضا في الضغط وانخفاض حجم الدورة الدموية والصدمة في بعض الحالات . الباربجيوريت مثبطه للجهاز التنفسي وربما في الجرعة الاعتيادية تحدث بهر التنفس apnea وسعال وتقلص جدار الصدر . كما ان الباريجيوريت تقلل معدل الايض ومعدل جريان الدم في الدماغ ويكون هذا ذو فائدة في الاقلال من الضغط داخل القحف ويكون ذو جدوى علاجية في حالات ارتفاع الضغط داخل القحف كعلاج سريع . يستخدم الثايوبنتال بجرعة 3-5 ملغم/كغم من وزن الجسم في الانسان البالغ ويجب ان تقلل الجرعة عند انخفاض حجم الدورة الدموية hypovolemia او الصدمة او الربو في الاعمار الكبيرة .

ميثوهكسيستال Methohexital

وهو من الباريجيوريت الاقصر فعلا من الثايوبنتال ولكنه اقوى فعلا منه بثلاثة اضعاف ويعطى بجرعة 1 ملغم / كغم من وزن الجسم عن طريق الوريد وله نفس الخصائص الدوائية للثايوبنتال

ميثوهكسيستال

2- البنزودبازبينات Benzodiazepines

البنزودبازبينات تستخدم مع المخدرات لتنويم المريض وان الميدازولام midozolam والديازيبام diazepam واللورازيبام lorazepam اشيع افراد هذه المجموعة استخداما لهذا الغرض . ان مركبات البنزوديازبينات تحدث التنويم وفقدان الذاكرة amnesia ، الميدازولام ذائب في الماء وان حقنه لا يحدث التخريش irritntion على عكس الديازيبام واللوازيبام كما ان الميدازولام يصبح ذائبا في الدهون عند دخوله الى الحامضية الفسيولوجية في الجسم ويعبر حاجز الدماغ بسرعة . وهو اسرع فعلا من الديازيبام وااللورازيبام ويستخدم قبل إحداث التخدير وعموما مقارنة بالباريجيوريت فان البنزوديازبينات ابطأ في تاثيرها على الجهاز العصبي المركزي وان الجرع العالية منها تؤدي الى اطالة فترة الافاقة التي من الممكن عكس فعلها وتسريع الافاقة باستخدام فلومازنيل flumazenil الدواء المضاد لفعل مركبات البنزودبازبينات غير ان فعاليته في عكس الاثباط التنفسي المحدث بالبنزودبازبينات قليلة كما ان فترة فعله قليلة اقل من 90 دقيقة مما يتطلب اعادة حقنه لعكس فعل البنزوديازبينات طويلة المفعول .

لورازيبام ديازيبام ميدازولام

3- المسكنات الافيونيه opioid analgesics

بسبب خصائصها المسكنة مركزيا فان الافيونات تستخدم مع المخدرات فمثلا ان جرع عالية من الافيونات تستخدم للحصول على التخدير العام خصوصا في الجراحات القلبية والجراحات الكبرى الاخرى حيث يحقن المورفين morphine بجرعة 1-3 ملغم/كغم من وزن الجسم او فنتانيل fentanyl - الدواء العالي الذوبان في الدهون بجرعة 100-150 مايكروغرام /كغم دون ان يكون لهما تأثير سلبي على وظيفة الجهاز القلبي الوعائي ، كما ويستخدم سفنتانيل sufentanil والفنتانيل alfentanil ورميفنتانيل remifentanil بدائلا عن المورفين والفنتانيل .

وعموما فان الافيونات لا تؤدي الى فقدان الذاكرة بشكل جيد وربما يسببون انخفاضا في الضغط واثباطا تنفسيا وتصلبا عضليا خصوصا جدار الصدر مما يعيق التنفس الصناعي ، كما يحدثون القيء بعد التخدير، ومن الممكن عكس تلك الافعال بالنالوكزون Naloxon ، تتفاوت الافيونات في ذوبانيتها في الدهون وفعالية افرادها حيث ان الفنتانيل ورميفنتانيل اكثر سرعة في احداث الفعل ويستخدمان لاحداث التخدير ، وفضلا من ان هذه الادوية تحقن وريديا فمن الممكن ان تحقن epidural وشوكيا spinal لاحداث تسكينا جيدا بعد الجراحة .

فنتانيل

الفنتانيل

سفنتانيل

رميفنتانيل

كيتامين ketamine

وهو اريل سايكلوهكسيل أمين aryicyclohexylamine يرتبط كيمياويا بالفنسايكلدين phencyclidine ، يحدث الكيتامين حالة تشبه الغشية transe-like state او مايسمى بالتخدير الانفصالي dissaciative ويتميز بالنوم وتوقف الحركة وفقدان الذاكرة والتسكين مع فقدان الوعي ، آلية عمل الكيتامين ربما تتضمن غلقه لتأثيرات ناقل حامض الكلوتاميك glutamic acid على الغشاء من خلال مستقبل NMDA (N-methyl-D-aspartate) .

الكيتامين يسبب تحفيز الجهاز العصبي الودي محفزا القلب ورافعا لضغط الدم والنتاج القلبي وهذه الخاصية ذات فائدة عند استخدام الكيتامين في تخدير المرضى ذوي الضغط المنخفض او قلة حجم الدورة الدموية او الصدمة القلبية ومرضى الربو . لكن نفس هذه الخصائص تبعد الكيتامين عند الاستخدام في مرضى الضغط العالي وبعض المشاكل القلبية او لدى مرضى ارتفاع الضغط القحفي intracranial pressure ، الكيتامين من الادوية المحبة للدهون ويدخل الجهاز العصبي سريعا لكنه مثل مركبات الباريجيوريت يعاد توزيعه redistribution   من الجهاز العصبي المركزي الى الجسم بشكل سريع ايضا .

الكيتامين

يتأيض الكيتامين في الكبد وتطرح منه كمية قليلة غير مؤيضة في البول ، الكيتامين يستخدم في الاطفال والبالغين للعمليات الجراحية القصيرة ومما يحد من استخدامه انه يزيد الجريان الدموي الدماغي ويحدث هلوسة بعد التخدير (كوابيس) خصوصا في البالغين .

يعطى الكيتامين بجرعة 1-2 ملغم /كغم من وزن الجسم عن طريق الوريد ،و للحصول على مفعول اطول عن طريق العضل 5-10 ملغم/كغم ، وهو مسكن قوي .

بروبوفول propofol

وهو مركب 2،6 د س ايزوبروبيل فينول 2,6-disisopropylphenol يشابه في سرعة فعله الباربجيوريت قصيرة المفعول ، له تأثير منوم – مخدر يحصل خلال 40 ثانية من الحقن ويستخدم لاحداث او ادامة التخدير وبالرغم من كونه مثبط للجهاز العصبي المركزي لكنه احيانا يتزامن مع ظاهرة تهيج تتضمن تقلص العضلات وحركات ذاتية وشهقة hiccups وهو يقلل ضغط الدم دون ان يؤثر على العضلة القلبية ويقلل الضغط داخل القحف وقد اصبح بديلا مفضلا للباريجيوريت كونه يحدث حالة النشوه euphoria ولا يحدث الغثيان والقيء بعد التخدير لان له مفعول مضاد للقيء وله فعل اثباطي على جهود الفعل الجسمية – الحسية somato sensory اقل من المخدرات الاستنشاقية .

بروبوفول

البروبوفول له تأثير تراكمي وربما تتأخر افاقة المريض عند الاعطاء المطول للدواء . ولكن بسبب محاسن الدواء اصبح اكثر شعبية في الاستخدام في التخدير خصوصا في العيادات الجراحية اليومية day surgery outpatient procedure كما ان الدواء جيد في احداث التنويم في العناية المركزية . لكن استخدامه في الاطفال في وحدات العناية ربما يسبب حماض acidosis خصوصا لدى المصابين باخماج الجهاز التنفسي .

عمر النصف بعد الحقن الوريدي للبروبوفول هو 2-8 دقائق وعمر نصف التصفيه elimination half-life 3-6 دقيقة ، الدواء يتأيض في الكبد اسرع من الثايوبنتال بعشرة مرات ويطرح كمقترنات كلوكورونيدية او سلفاتية في البول مع اقل من 1% من الدواء غير المتأيض . ان تأثير البروبوفول على الجهاز التنفسي مشابهة للثايوبنتال غير انه يخفض ضغط الدم خلال الاحداث ربما بسبب خفضه للمقاومة المحيطية للاوعية الدموية ، وربما يحدث بهر في التنفس وارتعاش عضلي مع ألم في منطقة الحقن .

ايتومديت Etomidate

وهو اميدازول مضافا له كاربوكسيل carboxylated imidazole يستخدم لاحداث التخدير وهو منوم خالي من التأثير المسكن، احداثه لفقدان الوعي والتخدير سريع ، وهو قصير الفعل ويستخدم خصوصا في المرضى الذين يعانون من امراض الشريان التاجي وقصور وظائف الجهاز القلبي الوعائي ويمتاز ان تأثيراته الجانبية على الجهاز القلبي الوعائي والتنفسي قليلة فلا تتغير سرعة القلب ولا يحدث بهر في التنفس apnea . غير انه لا يمتلك تأثيرا مسكنا وربما يعطي معه المورفين للاقلال من الاستجابة القلبية خلال ادخال انبوب القصبة الهوائية ولاقلال حركات العضلات الذاتية .

ايتومديت

بعد حقن الايتومديت فانه يتوزع سريعا واعادة التوزيع هي المسؤولة عن حصول الافاقة خلال اقل من 5 دقائق . يتأيض الايتومديت في الكبد والبلازما وتطرح فقط 2% من الدواء غير مؤيضة وقد يعقب استخدام الايتومديت ألم الوريد اثر الحقن وحركات عضلية كما ان الايتومديت يثبط 11- بيتا هايدروكسليز مؤديا الى

اقلال الكورتزون والالدستيرون في البلازما وربما يكون لذلك عواقب كبيرة عند الاعطاء المطول prolonged infusion للدواء .

انوفار innovar

انوفار هو اسم تجاري لخليط من المسكن المركزي فنتانيل fentanyl والدواء المطمئن tranquilizer دروبريدول droperidol ، كل مليمتر من الدواء يحتوي على 0ر05 ملغم فنتانيل و 2و5 ملغم دروبريدول . ويستخدم الدواء غالبا ساندا للتخدير باوكسيد النايتروجين nitrons oxide ، للمزيج فترة فعل قصيرة ويستخدم كمخدر مسكن خلال التخدير ومعروف ان فنتانيل يستخدم الان بمفرده في عمليات القلب المفتوح لقلة تأثيره على الوظائف القلبية الوعائية . على اي حال يستخدم الانوفار عن طريق العضل ايضا قبل التخدير في بعض المرضى وسجلت بعض حالات اعراض مشابهة للباركنسون مع اعطاء هذا المستحضر والتي تعود الى الدروبريدول بل هي عرض جانبي مع اغلب مضادات الذهان .

فنتانيل

المخدرات الطيارة Volatile anesthetics

وبالرغم ان الداي اثيل اثير diethyl ether لا يستخدم اليوم في التخدير ولكنه استخدم في الماضي بشكل واسع ولا يمكن ان نتكلم عن المخدرات تاريخيا الا ونذكر الداي اثيل اثير المخدر الذي كان يعطي تخديرا قويا مع الحفاظ على التنفس وضغط الدم نتيجة تحفيزه لافراز امينات الكتيكول على اي حال ان نفس التأثير قد يؤدي الى لانظامية القلب ، كما ان مادة الداي اثيل اثير هي مادة متفجرة .

تستخدم اليوم العديد من المخدرات الطيارة ومنها :

هالوثين Halothane

الهالوثين هو سائل طيار ادخل في الاستخدام كمخدر في نهاية الخمسينات وهو ذو رائحة زكية غير مخرش وغير متفجر ولا يشتعل ، درجة غليانه 2ر50 ْ م ، وفي تركيز حتى 4 حجم% يستخدم لاحداث التخدير وفي تركيز 5ر0 -2 حجم% لادامة التخدير ، 20% من الجرعة المستنشقة تؤيض والمتبقي يطرح عن طريق المسلك التنفسي .

الهالوثين مخدر قوي ، التركيز الحويصلي الادنى (MAC) 76ر0حجم% له تأثير مسكن قليل وربما يحتاج لاضافة مسكنات معه عند الحاجة للتسكين .

هالوثين

بخار الهالوثين لا يخرش ظهارة الجهاز التنفسي ولا يزيد افرازات المسلك التنفسي ويثبط التبادل الغازي ، ويزيد معدل التنفس ولكن يقلل السعة الرئوية وكذلك الاستجابة التنفسية لارتفاع ثاني اوكسيد الكاربون

الهالوثين يسبب اثباط تقلص عضلة القلب اثباطا مرتبطا بالجرعة ، كما يرخي العضل الاملس للاوعية الدموية مؤديا الى انخفاض ضغط الدم ، لكنه يزيد من حساسية القلب لأمينات الكاتيكول ، لذا فان اعطاء ادوية امينات الكتيكول معه قد يؤدي الى لانظامية القلب ، كما ان الهالوتين يرخي العضل الاملس الرحمي وربما يؤدي ذلك الى النزف الرحمي في عمليات النسائية مثل العملية القيصرية كما انه يثبط تقلص المسلك الهضمي ، غير ان الهالوثين لا يرخي العضلات الهيكلية لكنه ينشط فعل الادوية الغالقة للوصلة العصبية – العضلية اي ان جرعة اقل من المرخيات للعضلات الهيكلية ستكون كافية مع الهالوثين للحصول على الارتخاء العضلي . بسبب خصائص الهالوثين فان من الشائع ان يعطى مع اوكسيد النايتروجين ،وربما يستخدم وحده مع الاوكسجين . يسجل على الهالوثين انه احدث التهاب وتلف الكبد في بعض الحالات وحصل ارتفاع الحرارة الخبيث malignant hyperthermia في حالات اخرى .

اينوفلورين Enflurane

وهو من المخدرات السائلة الطيارة ذو رائحة زكية غير مخرش وغير متفجر درجة غليانه 5و56° م اقل فعالية من الهالوثين لكنه اسرع منه في احداث التخدير مع الاوكسجين ، التركيز الذي يستخدم في احداث التخدير 3-5 حجم % وللادامة 1-3 حجم% في مزيج اوكسجين – اوكسيد النايتروجين ، 2-4 %من الدواء تؤيض فقط . يحدث الاينوفلورين اثباط تقلص العضلة القلبية بما يوازي فعل الهالوثين ولكن بسبب الرابطة الايثرية في المركب فانه لا يحفز العضلة القلبية لأمينات الكاتيكول كما ان هذه الرابطة اعطته خصائص مرخية للعضل الهيكلي ، سجل عليه انه احدث حالات مفردة من التلف الكبدي ولكن بنسبة اقل من حدوثها مع الهالوثين ، كما انه يهيج الجهاز العصبي المركزي خصوصا مع انخفاض تركيز Co_2 في الدم .

اينوفلورين

ايزوفلورين Isoflurane

وهو نظير للاينوفلورين لكنه يختلف عن الاينوفلورين بعدة اختلافات منها ان اقل من 1% من الكمية الممتصة تؤيض فقط مما يجعله اقل سمية على الاحشاء تلك السمية الناتجة عن تحرر ايونات الفلوريدا كما ان من محاسنه انه عموما يحافظ على النتاج القلبي cardic output باقلاله المرتجع الدموي الوريدي كما ان من محاسنه في الجراحة العصبية انه لا يرفع الضغط داخل القحف غير ان تأثيره المقلل لقوة التقلص القلبي فضلا عن خفض المقاومة الوعائية المحيطية يؤدي الى زيادة سرعة القلب مما ينبغي ان يؤخذ بنظر الاعتبار في مرضى الشريان التاجي .

ايزوفلورين

دسفلورين desflurane

ان سرعة احداث الدسفلورين للتخدير جعله شائع الاستخدام في عيادات الجراحة اليومية للمرضى غير الراقدين انه مخرش للمسلك التنفسي ويسبب تشنج الحنجرة والسعال وزيادة افراز المسلك الهضمي . النسبة التي تؤيض من الدواء قليلة لذا فان سميته الحشوية قليلة وغالبا لا يستخدم الدواء للجراحات التي تحتاج ادامة مطولة للتخدير ، للدواء ضغط بخاري عالي ويحتاج الى تقنيات غير اعتيادية في اجهزة التخدير لاستخدامه .

دسفلورين

سيفوفلورين sevoflurane

يمتاز الدواء بان ذوبانية قليله في الدم solubility in blood لذا فان طرحه سريعا والافاقة منه سريعة، يؤيض في الكبد وله سمية كبدية،غير مخرش للمسلك التنفسية،ولسرعة طرحه فانه يستخدم لاحداث التخديرفي الاطفال.

F_3C–CH(CF_3)–O–CH_2–F

سيفوفلورين

المخدرات الغازية anesthetic gases

اوكسيد النايتروجين Nitrous Oxide

اوكسيد النايتروجين (الغاز المضحك) No_2 هو غاز عديم اللون غير مخرش غير مشتعل يغلي في -89° م وهو مسكن قوي وان تركيز 50 % منه في الهواء المستنشق يعادل 10 ملغم مورفين بالعضل . وهو مخدر ضعيف ، التركيز الحويصلي الادنى MAC لاوكسيد النايتروجين حوالي 100% لذلك لا يستخدم كمخدر بمفرده لاحداث التخدير العام . ويستخدم مع الهالوثين او المخدرات الوريدية او الافيونات المخدرة بتركيز يصل الى 70% في خليط اوكسجين – اوكسيد النايتروجين ، ويعطى بتركيز 30% مع الاوكسجين كمسكن، لكنه لا يحدث ارتخاء العضلات الهيكلية وليس له تأثير كبير على الجهاز التنفسي لكنه يؤازر الفعل التثبيطي للثايوبنتال والافيونات على الجهاز التنفسي وله تأثير اثباطي قليل على الجهاز القلبي الوعائي او على جريان الدم في الجملة العصبية وهو الاقل سمية على الكبد بين المخدرات الاستنشاقية .

غالقات الوصلة العصبية - العضلية والمرخيات العضلية

Neuromuscular blockers and muscle relaxants

ان غالقات الوصلة العصبية - العضلية هي الادوية التي تعمل على المستقبلات النيكوتينية في الاشتباك العصبي - العضلي . وكان من اوائل الادوية المدروسة في هذا الجانب هو التيوبوكورارين المسمى الكوراي الذي يستخلص من جذور نبات الكوراري Chondodendrom tomentosum الذي استخدم كسم لرؤوس الاسهم في امريكا الجنوبية ، لوحظ ان هذه المادة تمنع استجابة العضلات الهيكلية المرافقة للتحفيز العصبي .

وعموما تصنف المرخيات العضلية الى قسمين

1- المرخيات العضلية المحيطية peripheral muscle relaxants

2- المرخيات العضلية المركزية central muscle relaxants

المرخيات العضلية المحيطية : وتقسم الى نوعين

أ- المرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب non-depolarizing drugs :

وهي ادوية تغلق الوصلة العصبية العضلية او هي ادوية مانعة للاستقطاب وتضم هذه المجموعة مركب د - تيوبوكورارين D- tubocurarine ، كالمين gallamine ، بانكرونيوم pancoronium ، اتراكوريوم atracurium ، ميفاكوريوم mevacurium ، بيبيكوريوم bepicurium ، روكوريوم rocurium ، و فيكورونيوم vicuronium .

تيوبوكورارين

كالمين

بانكرونيوم

اتراكوريوم

فيكورونيوم

آلية عمل مرخيات العضلات غير المزيلة للاستقطاب

ان الاستيل كولين يتحرر من المحور العصبي الى الاشتباك العصبي- العضلي بشكل ذاتي او عند وصول النبضات العصبية nerve impulses ، ان الاستيل كولين يحفز المستقبلات الموجودة في الصفيحة النهائية end plate لليف العضلي ليحدث جهد فعل الصفيحة end plate potential حيث ان ارتباطه بالمستقبلات النيكوتينية في غشاء الخلية العضلية يؤدي الى انفتاح أقنية الصوديوم ، وان ذلك يؤدي الى ازالة استقطاب الليف العضلي depolarization ودخول الليف العضلي في جهد الفعل وبالتالي تقلص الليف العضلي . وبذا فان المرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب تؤدي الى منع هذا الفعل بالتضادد التنافسي مع الاستيل كولين ، وابقاء العضلة في حالة ارتخاء او شلل . اي ان هذه الادوية ليس لها تأثير على تصنيع او تحرر الاستيل كولين ولكن تمنعه من الارتباط بالمستقبلات النيكوتينية .

جدول رقم 7: بعض خصائص المرخيات العضليه غير المزيله للاستقطاب

الادوية	الجرعة المطلوبة لادخال انبوبة القصبة الهوائية ملغم /كغم	المستحضرات	مدة الفعل	مدى تحريرها	مدى غلقها للعصب التائه	مدى استطالة فعلها مع

خلل الوظيفة الكلوية	وتأثيرها على القلب	للهستامين	/ دقيقة	ملغم /مل		
+		++	100-80	3	0و5-0و6	تيوبوكرارين Tubocurarine
+	+		100-80	1و2	0و08-0و1	بنكورونيوم Pancuronium
++	++		100-80	20	4-3	كالامين Gallamine
		-+	40-30	10	0و4-0و5	اتراكوريوم Atracurium
			50-40	1و2	0و1-0و12	فكيورونيوم Vecuronium

وعموما فان المرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب تحدث الشلل العضلي خلال 2-5 دقائق بعد الاعطاء الوريدي ويلاحظ ان التيوبوكرارين والبنكورونيوم والكالمين تتمتع بفعل طويل 80-100 دقيقة ، على أي حال ان فترة فعل هذه الادوية متفاوتة كثيرا من مريض لاخر ، ولكن عموما لزيادة فترة فعلها تعطى جرعساندة (8/1) - (2/1) الجرعة الابتدائية ،على اي حال ان تراكم الدواء بعد الجرع الساندة يعد مشكلة بالنسبة للاتراكوريم والفيكورونيوم الذين لهما فترة قصيرة 30-50 دقيقة ، وان من محاسن هذه الادوية ان مثبطات انزيم الكولين استريز تعد مضادات جيدة لعكس فعلها ، بعض خصائص المرخيات العضليه غير المزيله للاستقطاب (جدول رقم 7) . ان بعض المخدرات العامة مثل الهالوثين الاينوفلورين والايزوفلورين لها تأثير مرخي للعضلات الهيكلية لذا فانها تزيد من الفعل المرخي للعضل الاملس للمرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب ، كما ان المضادات الحيوية من نوع الامينوكلايكوسايد والبولي مكسين والكولستين واللنكوسين ، والكواندين واملاح المغنسيوم ايضا تزيد من الفعل المرخي للعضل للمرخيات غير المزيلة للاستقطاب لان هذه الادوية تتداخل مع النقل العصبي في الوصلة العصبية العضلية ، كما ان مريض الوهن العضلي او المصاب بالحماض acidosis يكونوا حساسيين للمرخيات العضلية ، ويجب الأخذ بنظر الاعتبار ان المرخيات العضلية المزيلة للاستقطاب طويلة الفعل تطرح في البول ويجب ان تعطى بحذر في مريض الصدمة shock او الذي يعاني من خلل الوظائف الكبدية او الكلوية كما ان التيوبوكرارين يطرح جزئيا في الصفراء ويجب اخذ الحذر عند اعطاءه للذين يعانون من امراض الكبد .

ان الاعراض الجانبية التي ترافق المرخيات العضلية المزيلة للاستقطاب تتضمن البهر apnea ، التشنج القصبي bronchospasm ، انخفاض الضغط وتسارع القلب ، وان المرخيات العضلية التي تحرر الهستامين يجب تحاشيها في مرضى الربو او الذين لديهم تفاعلات تأقية anaphylactic ، وعند اعطاء هذه الادويه مع المسكنات فيجب الاخذ بنظر الاعتبار ان الفنتانيل مقارنة بالمورفين من المسكنات التي لا تحرر الهستامين ويفضل اعطاءه مع المرخيات العضلية المحررة للهستامين .

د- تيوبوكورارين d-tubocurarine

وهو النموذج الاقدم من المرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب حيث كان يعرف باستخدامه كسم لرؤوس السهام للهنود الحمر في امريكا الجنوبية south American arrow poison وقد استخلص كقلويد نقي عام 1940 من نبات الكوراري Chondromentum tomentosum ، ان هذا القلويد غير فعال عن طريق الفم ويعطى وريديا بجرعة 3ر0 ملغم /كغم ، ينتشر بشكل واسع في انسجة الجسم ويتركز في الوصلات العصبية العضلية ، لا يدخل الجهاز العصبي المركزي ولا يعبر المشيمة ، وحوالي ثلث الجرعة تطرح في البول خلال ساعات ، ان فعله المرخي للعضل يبدأ بعد 4-6 دقائق ومدة تأثيره 80-100 دقيقة .

يحدث الدواء شلل يبدأ بعضلات الوجه ثم الاطراف واخيرا العضلات التنفسية ولا تتأثر عضلة القلب والعضلات الملساء ولكن الجرع العالية تغلق العقد العصبية الذاتية autonomic ganglia ، ان د-تيوبوكورارين يحرر الهستامين ويخفض ضغط الدم وقتيا وهذا الخفض يعتمد على سرعة او بطئ الحقن الوريدي . كما ان الدواء ليس له تأثير مسكن ولا يؤثر على الوعي . غير ان الجرعة الفعالة لارخاء العضل الهيكلي تؤثر على العضلات التنفسية ولذا يصبح من الضرورة اجراء التنفس الصناعي ، ان اعطاءه مع بعض الادوية التي لها فعل مرخي للعضل مثل بعض المخدرات العامه وبعض المضادات الحيوية مثل الامينوكلوكوسايد يتطلب خفض جرعة د- تيبوكورارين عند اعطائهما معا .

كالامين gallamine triethiodide

وهو من المرخيات العضلية المزيلة للاستقطاب المصنعة ، يحدث فعله المرخي للعضل خلال 15 دقيقة ومدة تأثيره قد تصل الى 30 دقيقة ، لا يحرر الهستامين ولا يحدث هبوطاً في الضغط غير انه يسرع القلب لتأثيره الحال للعصب التائه vagolytic ، له فعل مشابه للاتروبين على المستقبلات المسكرينية القلبية ويحدث تسارع القلب الذي يعد مشكلة لبعض المرضى غير انه ربما يستفاد من هذا التأثير في بعض المرضى لمعالجة بطئ القلب bradycardia الحاصل نتيجة اعطاء الفنتانيل او غالقات مستقبلات بيتا الادرينالية .

بنكرونيوم pancuronium bromide

ويختلف عن التيوبوكورارين بانه اكثر فعالية منه بل هو 5 مرات اكثر فعالية من التيوبوكورارين كما ان له فعلا اسرع ولا يحرر الهستامين ولا يغلق عقد الجهاز العصبي الذاتي ، وفي اغلب المرضى لا يؤثر على الجهاز القلبي الوعائي ، غير انه ربما يزيد سرعة القلب حوالي 20 % من الدواء تؤيض في الكبد بالتحلل المائي للرابط الاستري ، ويجب اخذ الحذر عند إعطائه في الشيوخ الذين يعانون من اضطراب الوظيفة الكبدية او الكلوية ، يبدأ تأثيره خلال 4 دقائق ويعطى بجرعة 0و1 ملغم / كغم من وزن الجسم حيث يبتدا بجرعة 4-6 ملغم في الوريد وتزاد 2 ملغم اذا اقتضت الضرورة ذلك .

atracurium besylate اتراكوريوم

مرخي عضلي ذو فعل متوسط الطول مع تأثير قليل على نشاط العصب التائه وتأثير قليل على تحرر الهستامين ، يؤيض الدواء سريعا بالتحلل المائي او بالأيض اللانزيمي المسمى Hofmann elimination ،يستخدم هذا الدواء بأمان في مرضى الخلل الكلوي او الكبدي ، يبدأ فعل الدواء خلال 2-4 دقائق من حقنه ومدة تأثيره 30-40 دقيقة.

ومن مرخيات العضلات الهيكلية الاخرى : ميفاكوريوم mevacurium ويعطي تأثيره المرخي خلال 2-4 دقائق ومدة فعله 12-30 دقيقة ، وبيبيكوريوم bepicurium ويعطي تأثيره المرخي خلال 2-4 دقائق ومدة تأثيره 80-100 دقيقة و روكوريوم rocurium ويعطي تأثيره خلال 1-2 دقيقة ومدة تأثيره 30-40 دقيقة ، و فيكارونيوم vicaronium ويعطي تأثيره خلال 2-3 دقائق ومدة تأثيره 40-50 دقيقة

ب -المرخيات العضلية المزيلة للاستقطاب depolarizing muscle relaxant

وهذه الادوية هي مضادات غير تنافسية على مستقبل النيكوتين وتؤدي فعلها من خلال اضعاف حساسيتها desensitizing مستقبل النيكوتين في الوصلة العصبية العضلية . ان فعلها مشابه لفعل زيادة الاستيل كولين في التشابك العصبي العضلي انها بداية تحفز الصفيحة النهائية end-plate وتصبح مستقطبة وتتقلص العضلة ومن ثم تبقى الصفيحة النهائية مستقطبة (لمدة 2-3 دقائق) وترتخي العضلة ، وفي الدقائق اللاحقة فان الصفيحة النهائية يعاد استقطابها ، لكن العضلة تبقى مرتخية والصفيحة النهائية لا تستجيب للاستيل كولين . وهذه الادوية لا تعتبر مثبطات انزيم الكولين استريز مثل النيوستكمين والفيزوستكمين مضادا (درياقا) لها ذلك لان اعطاءه يؤدي الى زيادة في الارتخاء العضلي .

وان اهم افراد هذه المجموعه هو سكساميثونيوم او سكسينيل كولين :

- سكساميثونيوم (suxamethonium) او سكسينيل كولين succinylcholine

عند حقن سكسنيل كولين في الوريد بجرعة 40-100 ملغم فان له تأثيارمزيلا للاستقطاب يترافق مع رجفان واهتزاز عضلي بعد 1-2 دقيقة من الحقن يعقبه الشلل او الارتخاء العضلي ، يستخدم الدواء في بداية التخدير لارخاء عضلات العنق والحنجرة والبلعوم لادخال انبوب القصبة الهوائية (الرغامي) ، كما انه يعطى لاحداث ارتخاء عضلي عند العلاج بالصدمة الاختلاجية الكهربائية electro convulsive shock لبعض انواع الذهان او الكآبة . يتحلل السكسنيل كولين تحللا مائيا بواسطة انزيم الكولين استريز الكاذب في البلازما ، لا يعبر حاجز الدم – الماغ او المشيمة ولا يحرر الهستامين . انه سريع الفعل وقصير مدة الفعل . الجرعة

الدوائية 1و0-5و0 ملغم /كغم من وزن المريض حيث يبتدأ بجرعة 30-40 ملغم حقناً بالوريد يكرر 5و0 - 3 ملغم / دقيقة حتى يحصل الارتخاء المطلوب .

سكساميثونيوم (او سكسينيل كولين)

يؤثر الدواء على التنفس لانه يحدث شلل العضلات التنفسية ، وله تأثير مثبط لعضلة القلب وربما يحدث لا نظامية القلب او غلقا او حصرا اذينيا بطينيا ويسبب انخفاض الضغط ، يسبب آلاما عضلية بعد انتهاء الجراحة ويسبب متلازمة الحرارة الخبيثة malignant hyperthermia syndrome ، في حالة اعطائه مع الهالوثان ، يفضل عدم استخدامه لدى مرضى الكلوكوما (الزرق) ومرضى القصور الكبدي .

المرخيات العضلية المركزية central muscle relaxants

بعض الادوية تحدث الارتخاء العضلي من خلال عملها على المراكز العليا او الحبل الشوكي ، لقد تم الحديث عن مركبات البنزوديازبينات كمرخيات للعضل الهيكلي تعمل مركزيا في الفصل الخاص بها . وفي هذا الفصل يتم التحدث عن الادوية التي تعمل بشكل رئيسي كمرخيات عضلية . حيث تصنف هذه الادوية الى ثلاث مجاميع

1- الادوية المؤثرة على الجهاز العصبي المركزي من خلال تثبيط المسائل العصبية الشوكية والمنعكسات متعددة المشابك polysynaptic

ومن هذه الادوية :

مفينزين mephenesine

كاريسوبرودول carisoprodole

تيزانيدين tizanidine

ميثوكاربامول methocarbamole

كلورزوكسازن chlorzoxazone

كلورميزانون chlormezanone

مفينزين   كاريسوبرودول   تيزانيدين

ميثوكاربامول   كلورزوكسازن   كلورميزانون

2-الادوية المؤثرة بالتثبيط المباشر للالياف العضلية : دانترولين dantroline

دانترولين

3-الادوية المؤثرة بتثبيط المنعكسات الشوكية قبل الاشتباك : باكلوفين baclofen

باكلوفين

ميفينيزين mephenesin

يثبط المنعكسات متعددة المشابك في الحبل الشوكي ويضادد التقلصات المستحثة بالستركنين ، مضاد لتشنج العضلات الهيكلية وله تأثير مخدر ضعيف ، يستخدم في معالجة التشنجات العضلية المرافقة لالام الرقبة والجذع وتشنجات العضلات في منطقة الركبة والكتفين والتشنجات العضلية المرافقة للالتهابات الروماتزمية

وتشنجات العضلات المرافقة لالتهاب عرق النسا (العصب الوركي) ، يعطى بجرعة فمية 2-3 غرام ووريديا بمعدل 1-5و1 غم يبدأ تأثيره بعد 30-40 دقيقة . ربما يسبب هبوط الضغط وقلة الضخ القلبي .

كاريسوبرودول carisoprodole

مركب مصنع يثبط التركيب الشبكي الصاعد والمنعكسات الوحيدة والمتعددة المشابك ، يستخدم لعلاج الالام العضلية المصاحبة للالتهابات الرئوية ولالتهاب العصب الوركي (عرق النسا) او الالام الناجمة عن التواء الكاحل عند السير يعطى بجرعة 125-325 ملغم مرة الى ثلاث مرات يوميا .

تيزانيدين tizanidine

لقد لوحظ ان الادوية المحاكية لمستقبلات الفا الادرينالية α-agonists مثل مركبات الاميدازولين لها فعاليات عديدة على الجهاز العصبي المركزي ومن هذه الفعاليات قدرتها على منع التشنجات العضلية . ان التيزاندين هو من الادوية الشادة لمستقبلات الفا2 α2-agonist وقد اثبتت الدراسات انه يحدث تثبيطا ماقبل ومابعد الاشتباك في الحبل الشوكي وان الدراسات السريرية اظهرت ان له تأثيرا مهما في التشنجات العضلية بالمقارنة مع الديازيبام والباكلوفين والدانترولين . وقد استخدم لازالة الالام المرافقة للتشنج العضلي الحاد والمزمن ذو المنشأ الشوكي او الدماغي كما يستخدم في التشنج العضلي للتصلب المتعدد multiple seclerosis والتشنجات العضلية المصاحبة لالتهاب المفاصل والعظام ، يمتص الدواء بشكل كامل من الامعاء ويعطى ذروة تركيزه بعد 1-2 ساعة ، نسبة ارتباطه ببروتينات البلازما 30% ويتأيض بنسبة 80% ويطرح معظمه على طريق الكلية ، نصف عمر الدواء 3-5 ساعات ويعطى بجرعة 2-4 ملغم ثلاث مرات يوميا ويفضل الابتداء بجرعة صغيرة تزاد تدريجيا . أعراضه الجانبية دوار وغثيان وضعف عضلي وتعب عام ونعاس ، ولانه يخفض الضغط ويحدث النعاس فيجب الحذر عند اعطائه مع مثبطات الجهاز العصبي المركزي .

ميثوكاربامول methocarbamole

مشابهه للمفينيزين ويستخدم بمفرده او مع الساليسيلات ، يعطى بجرعة 500-1500 ملغم محضر على شكل اقراص 500 و 750 ملغم .

كلوررزكسازون chlorzoxazone وكلورميزانون chlormezanome

لهما نفس خصائص المفينيزين يستخدمان بمفردهم او مع الباراسيتامول .

باكلوفين Baclofen

وهو بارا كلوروفنيل – كابا ، شاد لناقل الكابا يعطى عن طريق الفم يحدث الدواء ارتخاءا عضليا بعمله عمل مستقبلات $GABA_B$ ، ان تنشيطه لهذه المستقبلات يؤدي الى فرط الاستقطاب في الدماغ والحبل الشوكي ، فضلامن انه يثبط تحرر النواقل العصبية المحفزة ، كما لوحظ ان الباكلوفين يقلل الالم المصاحب للتشنج العضلي ربما عن طريق اثباطه تحرر المادة (ب) (substance p) ان للباكلوفين نفس فعالية الديازيبام في حل التشنج العضلي ، يمتص بشكل جيد وكامل عن طريق الفم وله نصف عمر 3-4 ساعات يبتدأ به بجرعة 15 ملغم مرتين يوميا تزاد حسب تحمل المريض الى 100 ملغم يوميا . من اعراضه الجانبية : الدوار الذي يتحمله المريض عند الاستخدام الطويل للدواء ، التعب والانهاك واعياء وميل للنعاس وهبوط الضغط الدموي ويزداد عدد النوبات الصرعية لدى مرضى الصرع الذين يتعاطون الباكلوفين .

دانترولين dantrolene

وهو من مشتقات الهايدانتوين hydantoin يحدث الارتخاء العضلي من خلال التداخل مع ازدواجية التهيج – التقلص excitation-contraction coupling في الالياف العضلية ، ان الاستجابة التقلصية الطبيعية للعضلة تتضمن تحرر الكالسيوم من مكامنه في الشبكة الاندوبلازمية الداخلية . والكالسيوم هو الايون الضروري لعملية التقلص واتصال الأكتين بالمايوسين . الدانترولين يتداخل مع آلية تحرر الكالسيوم من الشبكه الاندوبلازميه مانعا تقلص العضل الهيكلي وله تأثير طفيف على العضل الاملس والعضل القلبي . غالبا يعطى الدانترولين بجرعة 25 ملغم جرعة مفردة يوميا تزاد الى جرعة قصوى 100 ملغم على شكل اربع مرات يوميا ، تمتص فقط ثلث الجرعة الفمية وعمر نصف تصفية الدواء 8 ساعات وان التأثيرات الجانبية تتضمن الضعف العضلي العام والنعاس وربما يسبب التهاب الكبد . ان الاستخدام الخاص لهذا الدواء هو استخدامه في ارتفاع الحرارة الخبيث malignant hyperthermia الذي ربما يحصل كعرض جانبي لاستخدام بعض المخدرات الطيارة وبعض مرخيات العضل مثل السكسنيل كولين . يعطى مريض ارتفاع الحرارة الخبيث دواء الدانترولين وريديا بجرعة 1 ملغم /كغم ويعاد حسب الضرورة لغاية جرعة قصوى لا تتعدى 10 ملغم / كغم .

المخدرات الموضعية local arestheticsا

المخدرات الموضعية هي ادوية تستخدم لاحداث فقدان الاحساس الوقتي المعكوس في منطقة محددة من الجسم .

كان بداية استخدام المخدرات الموضعية عام 1884 عندما ادخل كولر Kaller استخدام الكوكايين cocaine كمخدر في جراحة العيون فيما ادخل اينبورن Einborn استخدام البروكايين procaine كمخدر موضعي عن طريق الحقن عام 1904 وبقي البروكايين يستخدم بشكل واسع حتى ظهور الليدوكايين lidocaine ثم ظهرت العديد من المخدرات الموضعية ومنها التتراكايين tetracain والبريلوكابين priloacain والببفيكابين bupivacain والمبيفيكايين mepivacaine واسترات واميدات اخرى .

تتداخل المخدرات الموضعية مع سرعة ازلة الاستقطاب rate of depolarization لجهد الفعل action potential لذا فان الخلية العصبية لا تستقطب بشكل كافي بعد تهييجها للدخول في جهد الفعل مما يوقف النقل العصبي للألم .

ان المخدرات الموضعية اما ان تكون استرات او أميدات تتكون من جزء أروماتي وسلسلة وسطية وجزء أميني. ان الجزء الأروماتي محب للدهون lipophilic واما الجزء الأميني فهو محب للماء hydrophilic .

ان الاسترات غالباً تؤيض في البلازما بواسطة خميرة الكولين استيريز الكاذبة pseudo cholinesterase اما الاميدات فتؤيض في الكبد .

تصنيف المخدرات الموضعية : تصنف المخدرات الموضعيه الى

1- استرات حامض البنزويك Esters of benzoic acid

كوكايين Cocaine

تتراكايين Tetracaine

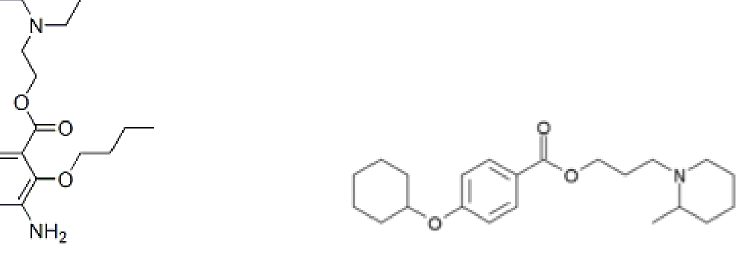
بيبروكايين piperocaine
هكسل كايين Hexyl caine
بيوتاكيين Butacaine

كوكايين تتراكايين بيبروكايين

هكسل كايين بيوتاكيين

-2 استرات حامض الميتا – امينو بنزوك Esters of meta-amino benzoic acid

سايكلو ميثيكايين Cyclo methycaine
ميتا بيوتوكسي كايين Meta butoxycaine



سايكلو ميثيكايين ميتا بيوتوكسي كايين

3-استرات حامض البارامينوبنزويك Esters of para – amino benzoic acid بروكايين
Procaine

بيوتيثامين Butethamine
كلوروبروكايين Chloroprocaine
بروبروكايين Proprocaine

بروكايين بيوتيثامين

بروبروكايين

كلوروبروكايين

4- الاميدات Amides

ليدوكايين	Lidocaine
ديبوكايين	Dibucaine
مبيفكايين	Mepvicane
بريلوكايين	Prilocaine
ببيراكايين	Bupiracaine

مبيفكايين ديبوكايين ليدوكايين

ببيراكايين بريلوكايين

آلية العمل والاستخدام

المخدرات الموضعية لا تغير جهد الراحة لغشاء الخلية العصبية resting membrane potential ولا تؤثر على عتبة الجهد threshold potential ولكنها تؤدي عملها من خلال تداخلها مع سرعة مرحلة ازالة الاستقطاب في جهد الفعل لهذا فان ازالة الاستقطاب لا يصل الى مرحلة حصول جهد الفعل . ويظهر ان المخدرات الموضعية تتنافس مع الكالسيوم في المكان الذي ينظم دخول الصوديوم في الخلية العصبية حيث يعتقد ان الكالسيوم يرتبط في الدهنيات الفسفورية phosphoripids في غشاء الخلية العصبية وقد وجد ترابطاً طردياً بين قوة التخدير الموضعي للمركب وقدرته على منع ارتباط الكالسيوم بالفوسفاتديل سيرين ومن جانب اخر فقد لوحظ ان زيادة تركيز الكالسيوم له القدرة على تقليل الغلق العصبي المحدث بالمخدرات الموضعية .

جدول رقم 8 : انواع الاعصاب واقطارها والسعه التوصيليه

انواع الليف العصبي	القطر	وجود غلاف مايليني	السعة التوصيلية conduction velocity

نوع A (الاعصاب الجسمية واغلب الاعصاب الحسية)	1-20 مايكرومتر	+	لغاية 100 م/ثانية
نوع B	1 -3 مايكرويتر	+	سعة توصيلية متوسطة
نوع C	اقل من 1 مايكرون	-	1 م/ثانية

وعموما فأن غلق اعصاب النوع A يؤدي الى ارتخاء العضلات الهيكلية فقدان الاحساس بالحرارة فقدان الاستجابات الحسية وفقدان الاحساس بالالم الحاد ،وان غلق الالياف ماقبل العقد gregarglionic التي تقع في النوع الثاني B يؤدي الى شلل اعصاب الجهاز العصبي الذاتي autonomic paralysis وان الالياف مابعد العقد post garglionic تقع ضمن النوع C وان غلقها يؤدي الى شلل اعصاب الجهاز العصبي الذاتي ايضا وفقدان الحس بالحركة والالم الاصم وفقدان الكثير من الاحساسات الحرارية (جدول رقم 8) .

ان المخدرات الموضعية تغلق فعل الاعصاب قليلة القطر غير المحاطة بغلاف مايليني بداية ثم الاعصاب الكبيرة القطر المحاطة بغلاف مايليني وعادة ان الوقت لبداية فعلها وتأثيرها يكون اقل كما ان التركيز المطلوب لاحداث الفعل يكون اقل ايضاً في الاعصاب القليلة القطر(جدول رقم 9) .

جدول رقم 9: بعض خصائص والتأثيرات الدوائيه للمخدرات الموضعيه

المخدر الموضعي	التركيز	الفعالية النسبية	بداية الفعل /دقيقة	فترة الفعل /دقيقة
بروكايين	1	1	7	19
ليدوكايين	1	4	5	40
مبيفاكايين	1	4	4	99
بريلوكايين	1	4	3	98
تتراكايين	0ر25	16	7	135
ببفاكايين	0ر25	16	8	415

طرق إعطاء المخدرات الموضعية

ربما تعطى المخدرات الموضعية كتطبيق موضعي على الجلد او الاغشية المخاطية وتعطى بالترشيح في الانسجة بحقنها في مواضع متعددة حول وفي المنطقة المراد تخديرها ، كما تعطى بالحقن قرب العصب او الفروع العصبية لغلق العصب وقطع النقل العصبي وتحقن كمخدرات شوكية Spinal بحقنها في

epidermal او subarochnoid space ومن النادر ان تعطى وريدياً للسيطرة على بعض حالات الألم (جدول رقم 10). ان المخدرات الموضعية تحدث فعلها في منطقة محددة . ولكن قد تمتص من منطقة الحقن وتعطي تأثيرات جهازية خصوصاً على الجهاز الوعائي والجهاز العصبي المركزي .

ان قابضات الاوعية الدموية خصوصا الابنفرين غالبا مايضاف الى المخدرات الموضعية التي تستخدم للتخدير الارتشاحي او غلق العصب وذلك لمنع امتصاص المخدر الموضعي لاطالة فعله موضعيا ولمنع حصول تأثيرات جهازية عند امتصاصه الى الدورة الدموية ويضاف الابنفرين الى المخدر الموضعي بتركيز 2-10 مايكروغرام /مل او 1: 100000 الى 1: 500000

جدول رقم 10:استخدامات المخدرات الموضعيه

المخدرات الموضعيه	التخدير الارتشاحي وغلق العصب Infiltrational and nerve block	التخدير السطحي surface	التخدير الشوكي Spinal and	التخدير فوق الام الجافيه والتخدير العجزي Epidural and Caudal	التخدير الوريدي
Procaine	+		+	+	**+
Chloroprocaine	+				
Hexylcaine	+	+			
Lidocaine	+	+	+	+	+
Mepivacaine	+		+	+	
Bupivacaine	+				
Piperocaine	+	+	+	+	
Prilocaine	+				
Propoxycaine	+				
Tetracaine	+		+	+	
Butethamine	*+				
Metabutethamine	*+				
Isobucaine	*+				
Mebrylacaine	*+				
Pyrrocaine	*+				
Benzocaine		+			
Butacaine		+			
Dibucaine		+	+		
Ethyl chloride		+			

* في طب الاسنان ، ** نادر الاستخدام

وعموما فأن الحاجه الطبيه من الممكن ان تقتصر على بعض هذه الادويه ، للتخدير الارتشاحي يفضل الليدوكايين و البيفيكايين ، وللتخدير الشوكي يبدو ان التتراكايين هو الافضل وللـ epidural فيفضل الليدوكايين لفترة الفعل القصيره والبيفيكايين لفترة الفعل الطويله .

التأثيرات غير المرغوبة وسمية المخدرات الموضعية

ان مجموعة الاسترات مثل البروكايين والتتراكايين ربما تحدث تفاعلات الحساسية مثل نوبات ربو وهرش جلدي فيما تكون تفاعلات الحساسية للاميدات نادرة جدا .

ان علامات التسمم تتضمن زيادة اللعاب والارتعاش واعراض الجهاز الوعائي والجهاز العصبي المركزي . فان الليدوكايين والمخدرات الموضعية الاخرى تقلل من معدل ازالة الاستقطاب الانقباضي البطيني slow diastolic depolarization في الياف بركنجي وربما تقتصر فترة العصيان retractory period وفترة جهد الفعل action potential ، اما في الجرع السامه فانها تقلل ازالة الاستقطاب الاقصي maximal depolarization لالياف بركنجي وتقلل السعة التوصيلية وله تأثير اينوتروبي سلبي على القلب negadive inotropic .

ان المخدرات الموضعية ترخي العضل الوعائي الاملس عموما غير ان الكوكايين يحدث انقباض وعائي بغلق اعادة التقاط re-uptake النورابنفرين .

كما ان المخدرات الموضعية اذا ما امتصت فقد تحدث تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي وان الجرع العالية تؤدي الى تهيج الجهاز العصبي المركزي وحصول الاختلاجات convulsions واثباط تنفسي كما انها تؤثر على النقل العقدي ganglionic transmission والنقل العصبي العضلي .

ان امتصاص المخدرات الموضعية يعتمد على منطقة الحقن ودرجة الارتخاء الوعائي الذي يحدثه المخدر الموضعي نفسه ، وتركيز وجرعة المخدر ووجود او عدم وجود مادة قابضة للاوعية الدموية مثل الابنفرين مع المخدر .

ان المخدرات الموضعية من نوع الاسترات تتحلل مائيا في البلازما بأنزيم الكولين استريز الكاذب ، اما المخدرات من نوع الاميدات فغالبا تؤيض في الكبد .

مضادات القلق والمنومات Anxiolytic and hypnotic drugs

ان اعراض القلق الشديد مشابهه لاعراض الخوف مثل تسارع القلب ، التعرق ،عدم الارتياح ،خفقان على اثر تخفز الجزء الودي من الجهاز العصبي المستقل . ان نوبات القلق البسيط شائعة ولا تحتاج علاج ولكن اعراض القلق الشديد المزمن وربما المعقد احيانا يحتاج الى العلاج بمضادات القلق او حالات القلق anxiolytic او ما تسمى بالمطمئنات الصغرى minor tranquilizers واحيانا يحتاج علاج القلق الى الادوية النفسية او السلوكية behavioral or psychotherapy .

ان غالبية مضادات القلق تثبط الجهاز العصبي المركزي وتعمل كمنومات ايضا ،على اي حال المنومات هي الادوية التي تحدث نوما مشابها للنوم الطبيعي

تشمل المنومات المجاميع الدوائية التالية :

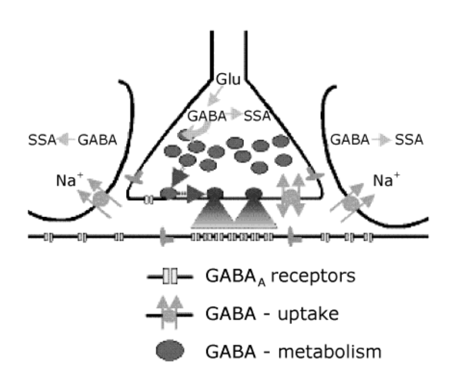
- الكلورل هايدريت chloral hydrate
- البنزوديازبينات benzodiazepines
- الباربجيريت barbiturates
- زالبلون ، زوبكلون ، زولبديم zaleplon , zopiclone , zolpidem
- بعض مضادات الهستامين الغالقة لمستقبل H1 H1- blockers
- الكحول Ethanol

وتشمل مضادات القلق anxiolytics المجاميع الدوائية التالية

- البنزوديازبينات benzodiazepines
- الباربجيوريت barbiturates
- بسبيرون buspirone
- غالقات مستقبلات بيتا الادرينالية B- blockers
- مضادات الكآبة antidepressants

مركبات البنزوديازبينات :

وهي اشيع الادوية استخداما اليوم حيث حلت بديلا جيدا عن مركبات الباربجيوريت كونها افضل فعالية واكثر امانا واقل اعراضا جانبية . تعمل مركبات البنزوديازبينات على الناقل العصبي حامض الكاما امينو بيوتريك GABA الذي يعمل كناقل اثباطي متغلب في الجهاز العصبي المركزي وتعمل مركبات البنزوديازبينات على المستقبل نوع ($GABA_A$) الذي يتكون من ثلاث وحدات تركيبية هي γ ، β ، α ، تتكرر لاعطاء تركيبة المستقبل الذي قد يتكون من 5 وحدات او اكثر(شكل رقم 13).



شكل رقم 13: تصنيع وعمل وأيض الناقل العصبي حامض الكاما أمينو بيوترك (الكابا)

ترتبط مركبات البنزوديازبينات بالوحدة α والوحدة γ2 وهذه الاماكن قد يشار لها احيانا انها مستقبل البنزوديازبينات benzodiazepine receptor BZ_1 , BZ_2, بالاعتماد على ألفة البنزوديازبينات الى الوحدة (3) . ان ارتباط البنزوديازبينات بمستقبلها يؤدي الى انفتاح أقنية الكلور ودخول الكلور الى العصب مؤديا الى فرط استقطاب العصب hyperpolarization والذي يبعد العصب من التهيج لانه يبعده عن عتبة جهد الفعل action potential threshold وبذا يمنع تكون جهد الفعل ولذلك فان البنزوديازبينات تمتلك الفعاليات

الدوائية التالية :

جدول رقم 11 :تأثيرات مركبات البنزوديازبينات

التأثير	المستقبل الذي يتوسط الفعل	الملاحظات
التأثير المضاد للقلق	$\alpha2 - GABA_A$	يثبط الفعالية العصبية في الجهاز الحوفي limbic system
التأثير المنوم	$\alpha1 - GABA_A$	لوحظ ان الجرع الكبيرة تكون فعلها من خلال α1 – GABAB
اضطراب الذاكرة	$\alpha1 - GABA_A$	اضطراب وقتي في الذاكره
التأثير المضاد للصرع	$\alpha1 - GABA_A$	يرتبط جزئيا بمستقبل α1 – GABAB وليس كليا
التأثير المرخي للعضلا الهيكلية	$\alpha2 - GABA_A$	يزيد من الاثباط ماقبل الاشتباكي في الحبل الشوكي

التأثيرات الدوائيه

تختلف البنزوديازبينات في الخصائص الحركية الدوائية فمنها ماهو سريع التأثير وقصير الفعل ومنها ماهو بطيء التأثير وطويل الفعل كما انها تختلف فيما بينها في التأثير المنوم ، المضاد للقلق ، والمضاد للصرع هذه المعايير تؤخذ بنظر الاعتبار في اختبار الدواء لهذه الحالة دون تلك فمثلا ماكان منوما يفضل ان يكون سريع التأثير ذو فعل قصير يغطي فترة النوم الطبيعية ولا يستمر تأثيره على مدار اليوم ، فيما بالامكان استخدام الادويه بطيئة المفعول طويلة الفعل في علاج القلق .

علاج القلق : ان جرع قليلة من البنزوديازبينات تستخدم لعلاج القلق بتنشيط ناقل الكابا GABA على المستقبلات التي تحوي وحدات α2 في الجهاز الحوفي limbic system في الدماغ.

علاج الارق : جميع البنزوديازبينات التي تستخدم لعلاج القلق تحدث النوم بجرع اكبر من الجرع المستخدمة لعلاج القلق من خلال فعلها على مستقبلات $\alpha1 - GABA_A$.

اضطراب الذاكرة : ان اضطراب الذاكرة المحدث بالبنزوديازبينات يتم ايضا عن طريق مستقبلات α1 – $GABA_{B-}$ (جدول رقم 11) .

علاج الصرع والاختلاجات : ان بعض البنزوديازبينات لها فعلا مضادا للنوبات الاختلاجية convusions وتستخدم لعلاج الصرع epilepsy وان هذا الفعل يتم جزئيا عن طريق مستقبلات $\alpha1 - GABA_A$.

احداث الارتخاء العضلي : تستخدم البنزوديازبينات بجرع عالية لعلاج تشنج العضلات الهيكلية حيث تؤدي الى ارخائها من خلال زيادة التثبيط قبل الاشتباكي في الحبل الشوكي عن طريق مستقبلات $\alpha 2 - GABA_A$

الاستخدامات العلاجية

ان البنزوديازبينات مفيدة في علاج القلق المرافق لبعض انواع الكآبة او الذهان ، غير انها لا ينبغي ان تستخدم لعلاج الاجهاد stress الذي يحصل كثيرا في حياتنا اليومية بل تستخدم للقلق الشديد الذي يقتضي علاجا مستمرا وهنا تفضل البنزوديازبينات طويلة المفعول مثل الديازبيام . على اي حال ان التحمل tolerance (الذي يقتضي زيادة الجرعة للحصول على ذات التأثير) يحصل مع البنزوديازبينات وهناك تحمل مشترك cross tolerance بين افراد هذه المجموعة وكذلك بين هذه المجموعة والايثانول وربما يحدث التحمل نتيجة تناقص مستقبلات الكابا . في الاضطرابات الذعريه الرهابيه Panic disorders يفضل الالبرازولازم alprazolazm للعلاج قصير او طويل الامد وربما يحدث اعراض انسحابية في 30% من الذين يستخدمونه ، يستخدم الديازيبام ايضا لارخاء العضلات الهيكلية عند تشنجها او لعلاج تصلب العضلات الناجمة عن الاضطرابات الانحطاطية او الانتكاسيه degenerative مثل التصلب المتعدد multiple seclerosis والشلل المخي . وتستخدم البنزوديازبينات لافقاد الذاكرة كأدوية قصيرة الفعل تستخدم مع ادوية ماقبل التخدير لتسهيل ادخال النواظير الداخلية الهضمية والقصبية .

تستخدم البنزوديازبينات في علاج الصرع خصوصا الكلونازبيام clonazepam فيما يعتبر الديازيبام diazepam هو الاختبار الاول في الحالة الصرعية status epilepticus .

كما يستخدم الكلوروديازيبوكسايد chlorodiazepoxide والاوكسازيبام oxazepam والكلوروزبيت clorozepate لتخفيف الاعراض الانسحابية الناجمة عن ترك الكحول .

وتستخدم البنزوديازبينات في علاج اضطرابات النوم ، ان كل البنزوديازبينات لها تأثير مهدئ ومنوم حيث انها تسرع من حصول النوم وتزيد من المرحلة الثانية من النوم (نوم الحركات العينية غير السريعة) non- REM sleep وان البنزوديازبينات التي تستخدم كمنومات بعضها طويلة المفعول مثل الفلورازيبام flurazepam وبعضها متوسطة المفعول مثل الترايازولام triazolam وقد استخدم الزولبديم zolpidem والزالبلون zaleplon كمنومات ايضا .

الحركية الدوائية

الديازيبام والفلورازيبام والكلوروزيبيت سريعة الامتصاص ولكن الاوكسازيبام والبرازيبام والتيمازيبام اقل سرعة في الامتصاص ، الترايوزولام والميدازولام والالبرازولام لها سرعة بداية فعل متوسطة (جدول رقم 12) ، كل البنزوديازبينات ذائبة في الدهون وتعبر حاجز الدم الدماغ ، تؤيض البنزوديازبينات بالاكسدة بانزيمات الكبد كمرحلة اولى ثم تقترن بالكلوكورونايد كمرحلة ثانية .

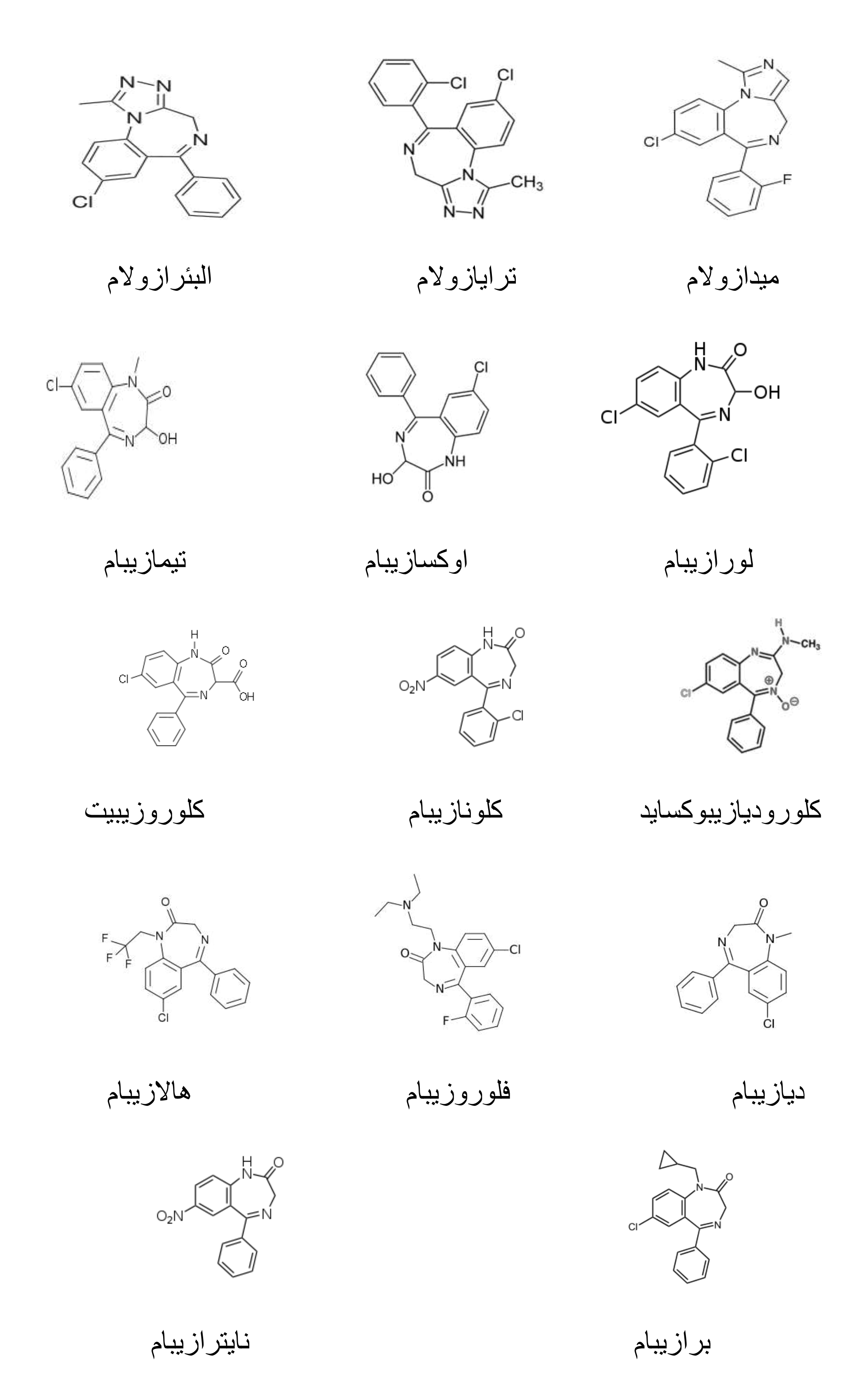
التأثيرات الجانبية للبنزوديازبينات : البنزوديازبينات من الأدوية الأمينة ، فرط الجرعة ربما يحدث فرط التنويم وفقدان التوازن واضطراب الذاكرة واحيانا اثباط تنفسي ولكن هذه الاعراض نادرا ماتكون خطيرة .

البنزوديازبينات الشائعة الاستخدام كمنومات ومضادات للقلق :

فلورازيبام flurazepam : وهو من البنزوديازبينات طويلة المفعول يقلل فترة الدخول في النوم حيث يحدث النوم في 20-40 دقيقة كما انه يقلل مرات التيقض اثناء النوم ويزيد فترة النوم له فعل طويل وربما يحدث معه ارق معاود rebound insomnia ، عمر النصف للدواء ومؤيضاته الفعالة 85 ساعة والتي ينجم عنها تسدير sedationفي النهار واضطراب حركي لوحظ ان الدواء يحافظ على فعاليته عندما يستخدم لاكثرمن 4 اسابيع.

جدول رقم 12 : بعض صفات الحركية الدوائية للبنزوديازبينات

الدواء	فترة بداية الفعل	الامتصاص من الجهاز الهضمي	هل يعطي مؤيضات فعالة	عمر نصف تصفية الدواء
Midazolam	قصيرة	متوسط	لا	5و2 ساعة
Triazolam	قصيرة	متوسط	لا	3 ساعة
Alprazolam	متوسطة	متوسط	لا	14 ساعة
Lorazepam	متوسطة	متوسط	لا	15 ساعة
Oxazepam	متوسطة	بطئ	لا	10 ساعة
Temazepam	متوسطة	بطئ	لا	15 ساعة
Chlorodiazipoxide	طويلة	متوسط	نعم	2-4 يوم
Clonazepam	طويلة	متوسط	نعم	2-3 يوم
Clorazepate	طويلة	سريع	نعم	2-4 يوم
Diazepam	طويلة	سريع	نعم	2-4 يوم
Flurazepam	طويلة	متوسط	نعم	2-3 يوم
Halazepam	طويلة	بطئ	نعم	2-4 يوم
Prazepam	طويلة	بطئ	نعم	2-4 يوم



ترايازولام triazolam : وهو من البنزوديازبينات ذات الفعل القصير ولذا يستخدم لاحداث النوم في الارق المتكرر انه يقصر فترة الدخول في النوم ويستخدم كعلاج لفترة قصيرة 2-4 اسابيع وربما يحدث الدوار اثناء النهار وربما يصاحبه الارق المعاود .

تيمازيبام temazepam : وهو دواء منوم و تحدث ذروة تأثيره المنوم بعد 2-3 ساعات من الجرعة الفميه ، يعطى قبل ساعتين او اكثر من وقت النوم وهو يقلل مرات التيقض اثناء النوم ويزيد وقت النوم .

نايترازيبام nitrazepam : وهو من اوائل البنزوديازبينات التي اوصي باستخدامها كمنوم غير انه يحدث الاختلاط لدى المرضى كبيري السن ويستمر تأثيره المنوم فترة طويلة .

ديازيبام diazepam : يستخدم عادة مضادا للقلق لكنه ايضا منوم جيد خصوصا اذا كان الارق مصحوبا بقلق اي حينما يكون المفعول المضاد للقلق مطلوبا في النهار اللاحق وذلك لطول فترة فعل الديازيبام. ويظهر جدول رقم 13 الاستخدامات السريريه والجرع اليوميه للبنزوديازبينات.

جدول رقم 13 : الاستخدامات السريرية وجرع البنزوديازبينات

الدواء	الاستخدام السريري	اقصى جرعة يومية موصى بها (ملغم)
Alprazolam	القلق ، الكآبة	3
Bromazepam	القلق	60
Chlorliazepam	القلق ، الشد النفسي ،علاج الاعراض الاستجابية من الكحول	100
Clonazepam	الصرع	20
Clorazepate	القلق ، علاج الاعراض الانسحابيه من الكحول	60
Diazepam	القلق ، علاج الاعراض الانسحابيه من الكحول	40
Flurazepam	الارق	30
Ketazolam	القلق	60
Lorazepam	القلق	6

Nitrazepam	الارق ، الصرع	10
Oxazepam	القلق ، علاج الاعراض الانسحابية من الكحول	120
Temazepam	الارق	30
Triazolam	الارق	5

الباربجيوريت barbiturates

حضرت الباربجيوريت من تكثيف اليوريا مع حامض المالونيك malonic وصنعت العديد من هذه المركبات التي تختلف فيما بينها بالسلاسل الجانبية وينعكس ذلك على خصائصها الفيزوكيمياوية والدوائية . تصنف هذه المركبات بناءا على سرعة بداية الفعل onset وفترة الفعل duration الى :

1- الباربجيوريت قصيرة المفعول جدا : ومنها ثايوبنتال الذي يظهر تأثيره خلال ثوان وفترة فعله 30 دقيقة ويستخدم كمخدر عن طريق الحقن الوريدي

2- قصيرة المفعول : مثل بنتوباربيتال pentobarbital و فترة فعل تقرب الساعتين ويستخدم كمنوم .

3- متوسطة المفعول : مثل أموباربيتال amobarbital وفتره فعله 3-5 ساعات ويستخدم كمنوم .

4- طويلة المفعول : مثل فنتوباربيتال وفترة فعله اكثر من 6 ساعات ويستخدم كمنوم ومهدئ وبجرع أقل كمضاد للصرع .

آلية فعل الباربجيوريت

ان الفعل المثبط للجهاز العصبي المركزي والمنوم لمجموعة الباربجيوريت يعود لقدرتها للتفاعل مع مستقبل $GABA_A$ وتنشيط فعل ناقل GABA الاثباطي حيث ان الباربجيوريت عند ارتباطها بالمستقبل تطيل من فترة انفتاح أقنية الكلور مؤدية الى فرط استقطاب العصب وبالتالي ترفع من عتبة العصب لاخذ جهد الفعل مؤدية الى تثبيط النقل العصبي ، فضلا عن ذلك فان الباربجيوريت تغلق مستقبلات الكلوتاميت glutamate كناقل عصبي محفز excitatory في الجهاز العصبي المركزي . كما ان الباربجيوريت في تركيزها المحدث للتخدير ايضا تغلق اقنية الصوديوم وبكل ذلك تؤدي الى تثبيط النقل العصبي .

الحركة الدوائية للباربجيوريت

تعتمد فترة فعل الباربجيوريت على 1- سرعة الايض الكبدي ، 2- درجة الذوبانية في الدهون ، 3-درجة ارتباطها ببروتينات المصل التي ستؤدي الى تبطئة الطرح الكلوي

ان الباربجيوريت طويلة المفعول تتايض بشكل رئيسي في الكبد بالاكسدة ، معطية مؤيضات قطبية polar ذات ذوبانية عالية في الدهون ولذلك فان بداية فعلها سريعة وفترة فعلها قصيرة ذلك لان الذوبانية العالية في الدهون تسهل سرعة انتقالها عبر حاجز الدم – الدماغ واعادة توزيعها re- distribution من الدماغ الى الجسم أي سرعة انتهاء فعلها . الباربجيوريت تمتص من المعدة والامعاء والمستقيم والعضل وتعبر المشيمة ، اغلب الباربيجوريت ومؤيضاتها تطرح عن طريق البول لذا فان اضطرابات الكلي تؤدي الى زيادة فعلها العصبي المركزي والجهاز القلبي الوعائي اثر تراكمها ، كما ان زيادة قلوية البول يسهل طرح مركبات الباربجيوريت .

التأثيرات الدوائية

الباربجيوريت تثبط الجهاز العصبي المركزي على جميع المستويات تثبيطا يرتبط طرديا بالجرعة . للباربجيوريت تأثيرا منوما حيث انها تقلل الوقت المصروف في نوم الحركات العينية السريعة REM- sleep . وليس للباربجيوريت تأثيرا مسكنا ، كل الباربجيوريت تثبط النشاطات الصرعية او الاختلاجية ، وتثبط التنفس ، وبالجرع المنومة فان الباربجيوريت لها تأثيرا قليلا على الجهاز القلبي الوعائي ، ولكن عندما تزيد الجرعة فانها تثبط النقل في عقد الجهاز العصبي المستقل وتخفض ضغط الدم وسرعة القلب وبالجرع السامة تسبب وهط collapse في الجهاز الدوري نتيجة اثباط المركز الوعائي vasomotor في النخاع . اغلب الباربجيوريت خصوصا الفينوباربيتال تحدث حثا انزيميا لانزيمات الايض الكبدية hepatic microsomal enzymes inducer وهذا يؤدي لاحقا الى سرعة أيض الباربجيوريت وحصول حالة التحمل للباربجيوريت tolerance (الحاجة المستمرة لزيادة الجرعة للحصول على ذات التأثير) ، كما ان الحث الانزيمي يؤدي الى سرعة أيض ادوية اخرى مثل مضادات التجلط anticoagulants ، الفينيتوين phenytoin ، الدجيتوكسين digitoxin الثايوفلين theophylline والسترويدات القشرية corticosteroids ، كما ان الجرع المخدرة من الباربجيوريت تقلل النقل النبيبي الكلوي ، وان الباربجيوريت قد تحدث البورفيريا porphyria نتيجة سرعة تحطم الهيموكلوبين .

الاستخدامات الدوائية :

- بالرغم من ان بعض افراد هذه المجموعة مازال يستخدم كمنوم ولكنها استبدلت الان بمركبات البنزوديازبينات بسبب التقارب بين التركيز العلاجي والسام لها، تثبطها نوم الحركات العينية السريعة ، سرعة تطور التحمل tolerance ، سرعة تطور الاعتياد عليها وبالتالي سوء استخدامها ، تداخلاتها مع أيض الكثير من الادوية .

- نتيجة سرعة الفعل فان بعض الباربجيوريت مثل فينوباربيتال ، بنتوباربيتال ،أموباربيتال تستخدم كعلاج طارئ كمضادات للاختلاجات في الحالة الصرعية status epilepticus
- الباربجيوريت قصيرة المفعول جدا تستخدم كمخدرات وريدية .
- الباربجيوريت بالجرع المخدرة تقلل من استهلاك الاوكسجسن في الجهاز العصبي المركزي مما يجعلها ذات فائدة في التقليل من الاستسقاء الدماغي المحدث بالكلم trauma او الجراحة وكذلك تفيد للحماية من الاحتشاء الدماغي cerebral infarction اثناء الاختناق الدماغي cerebral ischemia
- لقدرة الباربجيوريت على تحفيز الكلوكورنيل ترانسفريز glucuronyl transferase تستخدم لعلاج فرط البلروبين hyperbilirubinemia واليرقان في الرضع .

التأثيرا الجانبية والسامة للباربجيوريت

من التأثيرات الجانبية للباربجيوريت هي فرط النوم ، وقلة نوم الحركات العينية السريعة ، وسجلت حالات هرش جلدي وبورفريا مع استخدامها ، تحدث الباربجيوريت الاعتياد dependene الفسلجي والنفسي وان الانسحاب السريع ربما يحدث نوبات صرعية تشبه الصرع الكبير وارتعاش وهلوسة وذهان لذلك ينبغي تفادي الانسحاب السريع من هذه الادوية . في الجرع السامة ربما تحدث الاغماء وتوقف المنعكسات (ربما تبقى منعكسات الاوتار العميقة عاملة) كما يحصل اثباط تنفسي خطير وانخفاض في الضغط الدموي مؤديا الى وهط collapse للجهاز القلبي الوعائي وفشل كلوي . ويتطلب العلاج اسناد supporting الجهاز التنفسي والجهاز الدوري وحث طرح الدواء بزيادة قلوية البول . وربما يحتاج المريض للديلزة الدموية او البريتونية .

مضادات القلق والمنومات الاخرى :

الزولبديم zolpidem

انه ليس من البنزوديازبينات ولكنه يعمل على ذات المستقبل الذي تعمل عليه ، ان له فعلا مضاد للصرع ومرخي للعضل الهيكلي ومنوم ، يحدث ارق معاود بنسبة قليلة ولا يحدث التعود مع الاستخدام الطويل ، يمتص سريعا من الجهاز الهضمي وفعله سريع وفترة فعله قصيرة ، يتأيض في الكبد بانزيم السايتوكروم ب 450 الى مؤيضات غير فعالة ، ربما يحدث كوابيس ليلية ، صداع ، تهيج معدي معوي ودوار اثناء النهار.

الزوليبديم

زاليبلون zaleplon

وهو مثل الزولبديم يعطى لقصر فترة فعله ويفضل للمرضى اقل من 18 سنة ويجب ان لا تؤخذ منه جرعتين ليلا ويجب ان يتحاشى لدى المرضعات او الذين يعانون من بهر تنفسي ليلي او وهن عضلي ، وربما يحدث الصداع والدوار، يؤيض سريعا وعمر نصف الدواء قصير.

زاليبلون

بسبيرون buspirone

يستخدم البيسبيرون في علاج القلق العام ، فعاليته تشابه البنزوديازبينات يعتقد ان فعله يتم عن طريق مستقبلات السيروتونين نوع $5\text{-}HT_{1A}$ غير ان له الفه ايضا لمستقبلات الدوبامين نوع DA_2 والسيروتين نوع $5\text{-}HT_{2A}$ ، الدواء يختلف في آلية فعله عن البنزوديازبينات ليس له تأثير مضاد للصرع ومرخي للعضل ،سجل انه يخفض الحرارة ويحفز افراز البرولاكين وهرمون النمو، اعراضه الجانبية تتضمن الصداع والدوار والعصبية وتغيرات حركية نفسية قليلة ، وهو بطئ في احداث الفعل الذي يعد احدى سلبيات هذا الدواء .

بسبيرون

زوبكلون zopiclone

الزوبكلون يمتص بسرعة من الجهاز الهضمي ويعطي فترة فعل 6 - 8 ساعات وربما يحدث التحمل والاعتياد وهو مشابه في فعله للبنزوديازبينات قصيرة الفعل وربما يحدث الدوار في الصباح التالي ، والقيء و الهلوسة . لايستخدم خلال الحمل ولا يعطى للاطفال .

زوبكلون

كلورال هايدريت chloral hydrate

يعتبر الكلورال هايدريت منوم أمين يحدث النوم خلال نصف ساعة وينتهي فعله في 6 ساعات ، يقلل نوم الحركات العينية السريعة ، يستخدم على الاكثر في الاطفال والشيوخ وهو اكثر فعالية عندما يستخدم من 1-3 ليال لعلاج الارق العابر، يتأيض في الكبد بأنزيم ديهايدروجنيز الكحول الى تراي كلورو ايثانول الذي يعتقد انه المؤيض الفعال الذي يحدث اثباط الجهاز العصبي المركزي ان كل من الكلورال هايدريت والتراي كلورو ايثانول يتأكسدان الى تراي كلورو حامض الخليك الذي يطرح في البول كمقترنات مع حامض الكلوكورونيك . من الاعراض الجانبية للدواء تغير طعم الفم وتهيج الجهاز المعدي المعوي، ويزداد فعله المنوم بالكحول ومن الممكن ان يحدث الاعتياد عليه وغالبا مايأتي المعتادين عليه وهم يعانون من التهاب المعدة وتهيج جلدي .

كلورال هايدريت

مضادات الهستامين

ان بعض مضادات مستقبل الهستامين H_1 لها تأثير منوم مثل الداي فينهايدرامين diphenhydramine ودكسلامين doxylemine وهي فعالة في علاج الحالات البسيطة من الارق ، على أي حال يجب ان يؤخذ بنظر الاعتبار ان هذه الادوية ليست فعالة في جميع الحالات وتحدث أعراضا جانبية لذا فانها في هذا الجانب اقل فائدة من البنزوديازبينات .

الأيثانول

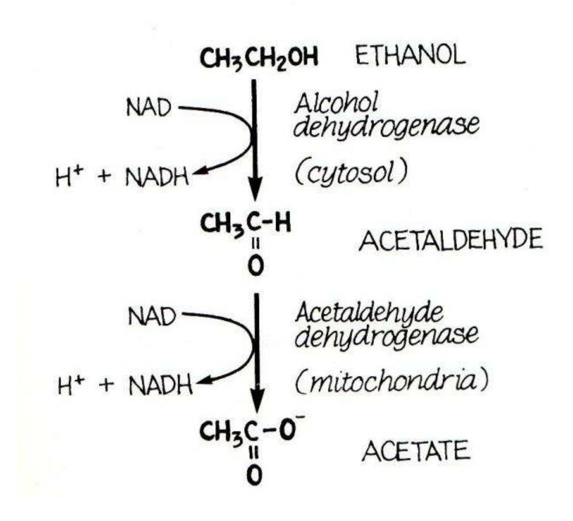
يمتلك الايثانول مفعولا منوما ومضاد للقلق وقد يستخدم من قبل البعض خصوصا لدى كبار السن لاحداث النوم غير انه يتميز بالتيقض اثناء النوم بسبب الارق المعاود ، وان تعاطي الكحول يعد مشكلة صحية واجتماعية كما ان الانسحاب منه يحدث عدم الارتياح والارق . وقد نوقش الايثانول بشكل موسع في الفصل اللاحق .

الكحول الأثيلي (الايثانول)

الكحول الاثيلي صيغته الكيماوية CH_3-CH_2OH ووزنه الجزيئي 46 قد عرف منذ فجر التاريخ حيث صنع من تخمير المواد السكرية والنشوية . يمتص الكحول سريعاً من الجهاز الهضمي وتعتمد سرعة امتصاصه على كون المعدة فارغه او ممتلئة وعلى تركيز الكحول في الشراب فهو يصل اقصى سرعة في الامتصاص عندما يكون تركيزه في الشراب 10-15% في معده فارغة . تمتص ربع كمية الكحول من المعدة وثلاث أرباعه من الجزء الأول من الأمعاء . يظهر الكحول في الدم بعد مرور خمس دقائق على تناوله ويصل ذروة تركيزه في الدم بعد ساعة تقريباً . يعتمد تركيز الكحول في الدم على جرعة الكحول المتعاطاة وتركيز الكحول في الشراب . ان العلاقة بين تركيز الكحول في الدم وظهور أعراض وعلامات السكر متفاوتة بين شخص واخر وتعتمد على السرعة في تعاطي الكحول وسرعة ايض الكحول واستقلابه في الجسم وتزداد سرعة ايض الكحول وطرحه لدى الأشخاص الذين تعاطوه سابقاً خصوصاً المدمنين ، لذا فأن المدمن على الكحول يحتاج الى تركيز اعلى لتظهر عليه علامات السكر وكذلك فأن الجرعة السامة للكحول متفاوتة بين الأشخاص وتتراوح بين 400 و700

ملغم/100 مليلتر من الدم وان هذا التفاوت يحكمه التعاطي السابق ،فأن تركيز 400 ملغم/100مليلتر في الدم كافي لان يقتل شخصاً يتعاطى الكحول للمرة الاولى .

ان الكبد هو المكان الرئيسي لايض الكحول حيث يتأيض بالأكسدة بأنزيم نازع الهيدروجين من الكحول (ديهادروجينز الكحول) متحولاً الى الاستلدهايد الذي يتأكسد بأنزيم نزع هيدروجين الاستلدهايد (ديهاديروجينز الاستلدهايد) الى الاستيت او الاستيل كو- انزيم - آ Acetyl Co-Enz A وان هذا الأخير يدخل دورة كربس Krebs ليكون ثنائي أو كسيد الكاربون والماء . ان إنزيمي الايض المذكورين انفاً مسؤولين عن تحويل النيكوتينامايد ادنين داي نيوكليوتايد NAD الى شكله المختزل NADPH وان تعاطي الكحول يؤدي الى خلل ايضي مثل (إفراط الدهون والحماض او الكيتوسز وفرط حامض اللاكتيك وفرط اليوريا في الدم) التي تلاحظ لدى المدمنين على الكحول . ان الاستلدهايد بطيئ الأيض مقارنه بالكحول وله دور اساسي في امراضية الكحول على الأنسجة . فضلاً من ذلك فأن تعاطي الكحول طويل الأمد يؤدي الى حث انزيمات الأكسدة الكبدية مما يعجل لاحقاً من أيض الكحول والكثير من الأدوية الأخرى . أن سرعة أيض الكحول تبلغ في الشخص البالغ 7 غم/ساعة وفي هذه السرعة فأن تركيز الكحول في الدم ينخفض حوالي 10 ملغم/100مللتر دم / ساعة .



الخطوتين الاولى في آيض الكحول في الكبد

التأثيرات الحاده والمزمنه للكحول

تأثيرات الكحول على الجهاز الهضمي

- يحدث الكحول تغيراً في التركيب النسيجي للجهاز الهضمي ويقلل من الفعالية الأنزيمية في الأمعاء مؤدياً الى اضطراب امتصاص الفيتامينات والأملاح والمعادن ، كما ان الكحول يحرر من السعرات الحرارية ما يغلق به الشهية للطعام مؤدياً الى ظهور أمراض عوز التغذية والفيتامينات .

- من التأثيرات الحادة للكحول هي دوالي المرئ وقد تكون مصحوبة بالنزف خصوصاً مع ارتفاع ضغط الدم البابي portal .

- للكحول تأثيرات على المعدة وتؤدي الى التهاب المعدة الحاد وربما يكون مصحوباً بالنزف كما ان نسبة حصول قرحة المعدة لدى المدمنين اكثر من غير المدمنين كما قد يحصل اسنلاخ ظهارة المرئ أثناء القيء وهي من الحالات الطبية الطارئة التي تتطلب تداخلاً طبياً وجرحياً . ومن الجدير بالذكر ان الكحول غالباً ما يستخدم لاحداث التهاب وقرحة المعده في الحيوانات المختبرية كنموذجاً مختبرياً لدراسة تأثير الأدوية في علاجها .

- يحدث الكحول التهاب البنكرياس الذي يرى لدى من يتعاطى الكحول من 8-10 سنوات وليس له صورة سريرية واضحة ما عدا ألم البطن والغثيان والقيء ، ويعد التهاب البنكرياس أحد أشيع أضرار الكحول التي توجب الدخول الى المستشفى وربما ينتهي بانخفاض الكالسيوم وارتفاع سكر الدم وفقدان السوائل والجفاف والصدمة shock.

- تأثيرات الكحول على الكبد

ان تأثير الكحول على الكبد يقسم الى ثلاث مراحل وهي مرحلة تشحم الكبد الكحولي fatty liver وتظهر على الأغلب لدى كل من يتعاطى الكحول وتعرف من قبل البعض على أن الحالة تحدث عند تعاطي على الأقل 70غم كحول يومياً لعدة أيام ، اما المرحلة الثانية فهي مرحلة التهاب الكبد alcohol hepatitis وهي تأثيرالتهابي سام للكحول ويحدث في 10-30 % من الذين يتعاطون الكحول وتعد تأثيراً حاداً ومزمناً للكحول وان نسبة عالية من هؤلاء يتطور لديهم المرض الى المرحلة الثالثة وهي تليف الكبد liver cirrhosis. ان درجة وشدة الآفات تعتمد على كمية وفترة تعاطي الكحول وقد عزز ذلك باحداث المرض تجريبيا في الحيوانات المختبرية .

تشحم الكبد الكحولي : ان تعاطي الكحول يؤدي الى أحداث تغيرات شحميه ولوحظ ان تعاطي جرعة واحدة يؤدي الى تحرر الاحماض الشحمية من المخازن الشحمية وتراكمها في الكبد . حيث ان زيادة الخلات acetate نتيجة تعاطي الكحول يؤدي الى تحريك الشحوم من الأنسجة الشحمية . ان الكحول يؤيض بالأكسدة بالانزيم المزيل لهيدروجين الكحول وان هذه العمليات تؤول الى تحرر شوارد الهيدروجين الذي ينعكس بأزدياد نسبة NADPH NAD:، ومما هو معروف ان بعض الكحول يؤيض بالأنزيمات المايكروسومية في الشبكة الهيولية الداخلية sarcoplasmic reticulum وتعرف هذه الطريقة بالاكسدة المايكروسومية للكحول وتعتمد على الشكل المختزل للـ NAD أي NADPH .ان نسبة الكحول المؤيض بأنزيمات مزيله هايدروجين الكحول الى نسبة الكحول المؤيض بالأكسدة المايكروسومية في الشبكة الهيولية الداخلية هي 1:3 تقريباً ولكن تعاطي الكحول المزمن يؤدي الى زيادة نسبة الشبكة الهيولية الداخلية وزيادة نسبة الاكسدة المايكروسومية. ان زيادة الشبكة الهيولية الداخلية يعتبر معياراً لضرر الكبد الناجم عن الكحول ،ويبدوا ان تحريض عدد من أنظمة الانزيمات المايكروسومية يصاحب زيادة الشبكة الهيولية الداخلية مما يؤدي الى تأثيرات على ايض الشحم في الخلايا الكبدية . فضلاً من أن الكحول يؤدي إلى تورم وتكون أشكال عملاقة من المايتوكوندريا مع عدم انتظام حروف

المايتوكونديا المصحوب بازدياد هشاشتها ونفاذية أغشيتها . ان محصلة هذه التغيرات على ايض الشحوم في الكبد هي :-

1-زيادة تكون الشحوم lipogenesis .

2-تراكم الاحماض الشحمية الذي يستفحل بالأذى المباشر على المايتوكوندريا . اضافة الى ذلك توجد زيادة في تركيز α-glycreophosphate الذي يؤدي الى اصطياد الأحماض الشحمية من قبل الخلايا الكبدية ثم تحدث استرة لهذه الأحماض الشحمية من قبل الخلايا الكبدية في الشبكة الهيولية الداخلية الى كلسريدات ثلاثية triglycerides التي يتراكم بعضها في الكبد . فضلا عن ذلك فأن زيادة تحدث في البروتينات الشحمية في الشبكة الهيولية الداخلية وينقل قسم من الكلسريدات الثلاثية الى الدورة الدموية مؤدية الى زيادة دهون الدم hyperlipidemia .

3-تراكم بعض استرات الكولستيرول . وان ذلك يعود الى تكوين الكولستيرول في الشبكة الهيولية الداخلية من جهة وانخفاض معدل ايض الكولسترول من جهة اخرى .

التهاب وتشمع الكبد

أن الحيثيات التي تؤدي الى التهاب وتشمع الكبد لا زالت غير معروفة تماماً . ان حجم كمية الكحول المتناول وفترة تعاطيه لها علاقة بأحداث هذه التغيرات . تفيد التقارير الكمية إلى ان تناول 80-160 غرام من الكحول يومياً (ثلث الى ثلثي قنينة من المشروبات الروحية او 1-2 قنينة من النبيذ او 4-8 قناني من البيره) لمدة 5 سنوات يؤدي الى التهاب وتشمع الكبد . ومهما يكن فأن هناك عوامل غير معروفة عند الشخص تقرر استعداده للاصابة بهذه الآفة . أن الأدله السريرية تشير الى ان التهاب الكبد الكحولي يحدث في نسبة 35% فقط من مدمني الكحول وان ثلث هذا العدد تتطور الإصابة لديهم الى تشمع الكبد وتتميز آفة التهاب الكبد بوجود انتفاخاً وتنخراً في الخلايا الكبدية مع ارتشاح للكريات البيض العدله neutrophil وتبدلات شحمية وتليف . وتظهر العلامات السريرية لالتهاب الكبد ومنها تضم الكبد واليرقان وتضخم الطحال وحمى واستسقاء . اما تشمع الكبد فيتميز بتليف وتندب وانتشار الحواجز الليفية بين الباحات وحول الوريدات والسبل البابية وتشمعاً صغير العقيدات micronodular ثم تشمعاً كبير العقيدات macronodular ويصاحبه تعب وفقدان وزن وتضخم الثدي واورام وعائية عنكبوتية الشكل واحمرار راحات اليدين فضلاً عن أعراض التهاب الكبد . ان تشمع الكبد هو مشكلة كبيرة حالياً في بلدان العالم . وفي مستشفيات لندن وجد ان أهم أسباب أمراض الكبد هو تعاطي المشروبات الكحولية وان كانت بكميات قليلة جداً . وقد بلغت نسبة الوفيات بسبب تشمع الكبد في بريطانيا بين الرجال 27% و بين النساء 24% من مجمل الوفيات عند عمل احصائيه لثمان سنوات .

تأثيرات الكحول على الجهاز العصبي

- كل الانسجة والخلايا تتأثر بالايثانول ولكنها تختلف في حساسيتها ، وفي تركيزه القاتل للبكتريا (70%) فانه يؤدي الى تجلط وترسب البروتين ولذا يستخدم مثبتاً للانسجة في الدراسات النسيجية، وفي تراكيز اقل من 1 % فان تأثيره مشابه لتأثيرات المخدرات حيث يعمل ثباتاً كهربائياً electrical stabilization للاغشية الحيوية ولهذا فانه

- يقلل سرعة جهد الفعل وتقل قوة التقلص العضلي والتوصيل العصبي
- يعيق النقل الفعال للصوديوم والبوتاسيوم والاحماض الامينية في اغشية الخلايا الذي يعتمد عليه جهد الفعل وبالتالي فعالية العضلات والاعصاب
- يزيد من افراز الاستيل كولين الذاتي والمستحث في الاتصال العصبي – العضلي
- كما ان الكحول يقلل من حركة البوتاسيوم عبر الاغشية الخلوية ويعيق تحفيز الادرينالين لانزيم الادنيليت سايكليز المرتبط بغشاء الخلية

وعموما فان الايثانول يحدث تثبيطا لجهد الفعل في الخلايا العصبية في القشرة الدماغية وقرن آمون hippocampus والتركيب الشبكي الصاعد ascending reticular formation والغدة تحت المهاد وان احدى التأثيرات الاولية المحدثة بالجرع الصغيرة هي التأثير المركزي المؤدي الى تمدد الاوعية الدموية تحت الجلدية بسبب اضطراب وظيفة المراكز المنظمة للحرارة في المنطقة ماقبل البصرية والنخامية الامامية . ولذا يحمر الجلد ويدفأ مع تعرق لزيادة فقد الحرارة من الجسم . كما ان تمدد الاوعية الدموية الجلدية يؤدي الى اقلال مقاومة الاوعية الدموية المحيطية وتسارع النبض ، كما ان التأثير على الغدة تحت المهاد ايضاً يؤدي الى زيادة الافراز المعدي وزيادة حركة المعدة فضلاً عن تأثير الكحول الموضعي في زيادة افراز الحامض المعدي . كما ان هذه الجرع تؤدي الى الارتخاء والنعاس . وان زيادة الجرعة يحدث تثبيطاً اكبر للجهاز العصبي مصحوباً بفقدان السيطرة الاثباطية على العواطف مما يصبح الشخص كثير الكلام talkative ومتذبذب عاطفياً وحتى في هذه الجرع لا تتأثر القابليات الذهنيه غير ان الشخص يفقد القدرة على التركيز فضلا عن تأثر التركيب الشبكي مع اعاقة استلام الحوافز الحسية وتعاق جميع النشاطات التي تحتاج الى السرعة في اتخاذ القرار .

ان تأثير الكحول على الدماغ الاوسط والنخاع والتركيب الشبكي يؤدي الى اعاقة عمل الالياف العصبية النازلة التي تتحكم في استجابة الاعضاء الحسية والمشابك الحركية الشوكية وان فقدان السيطرة الاثباطية النازلة في مشابك الطرق الحركية مع اضطراب المستلمات الحسية يؤدي الى فقدان الاتزان الحركي واضطراب الكلام .

ان الكحول يثبط ايضا افراز الهرمون المانع للابالة ADH مؤديا الى كثرة الادرار للبول قليل الكثافة النوعية ، كما ان الكحول يثبط ايضا افراز هرمون الاوكسي توسين لذلك فان الكحول قد استخدم لفترة طويلة لمنع حصول الاجهاض . كما لوحظ ان الكحول ايضا يزيد في افراز الادرينالين والنورادرينالين والسترويدات

القشرية ويحدث الكحول الهذاءات والغيرة الكحولية morbid jealousy المصحوبة بالشكوك والاتهامات delusion of infedility وكذلك الهلاوس السمعية والبصرية والخداع الحسي والافكار الاضطهادية .

- اعتلال الأعصاب المحيطية : وهو غالباً تأثير مزمن للكحول ويحصل معه تغيرات انحطاطية degenerative في الأعصاب نتيجة النقص الغذائي وهذه التغيرات مشابهة لصورة مرض البري بري متزامناً مع اضطرابات حسية sensory وفقدان المنعكسات reflexes والفعالية الحركية motor .

- ذهان كورساكوف الكحولي : Korsakoff psychosis وهو أحد أضرار الكحول المزمنه ويحدث نتيجة لإصابة بعض مناطق المخ بنزيف وتليف في الخلايا العصبية ، ويتميز هذا الذهان بنقص واضح ومستمر في الذاكرة للأحداث القريبة مع تزييف الواقع fabrication or cofabulation لملئ الفراغ الموجود في الذاكرة ويصاحب هذه الاعراض التهاب الأعصاب المحيطية للأطراف ويتأثر القلب والكبد ايضاً .

- مرض ورنيك: Wernickes disease وهو أحد أضرار الكحول المزمنه ويتميز بأضطراب الرؤية وزغللة النظر nystagmus وضعف العضلات والشلل وازدواج البصر والترنح ataxia وفقدان الادراك للاتجاهات واختلاطات ذهنية وان هذه الأعراض تنجم عن نقص الثايمين المصاحب لتعاطي الكحول .

- العته والخرف الكحولي alcohol demenatia. وهو احد التأثيرات الحادة للكحول حيث يحدث ضمور في الخلايا العصبية للقشرة الدماغية ويتطور لدى المدمنين ليحصل لديهم كل أعراض الاضمحلال العقلي والتدهور الشديد في الشخصية والاضطراب الملموس في الذاكرة .

- العمش amblyopia ويحدث نتيجة ضمور العصب البصري الشديد وقد ينتهي هذا الضمور بالعمى المطبق .

الكحول والحوادث

إن تأثير الخمرة على قيادة السيارات وحوادث الطرق كثيرة ومتعددة وهي من اكبر المشاكل التي تواجه العالم أجمع ولقد شرعت الكثير من الدول قوانيناً تحد من كمية الكحول التي يتناولها الشخص الذي يقود سيارته. وفي واقع الحال ان هناك عاملان مهمان يجب أخذهما بنظر الاعتبار في سائقي السيارات المخمورين ، العامل الأول هو أن الكحول يثبط الوظائف الحسية والحركية . والعامل الثاني هو تدهور القابلية الشخصية على اتخاذ الاحكام والقرارات الصائبة مما يجعل متعاطي الكحول يتصور نفسه بأنه قادر على كل شيء ، أي تزداد لديه روح المجازفة فضلاً عن تدهور الحالة السلوكية للشخص كالرغبة بالتهجم والتصرفات السخيفة واللامبالاة ، وهذه العوامل بلا شك مخيفة عند قيادة السيارات على المخمور وعلى الماره المشاة والعجلات . ان الإحصائيات قد أثبتت التأثير الواضح للكحول في حوادث الطرق فعند دراسة 871 حادثة مروريه في أمريكا مات فيها السائق كانت 74% من هذه الحوادث سببها الكحول وان 13 % بسبب الادمان على الأدوية المخدرة للجهاز العصبي المركزي و 9% نتيجة تعاطي الاثنين معاً . وعموماً أن مشكلة حوادث الطرق لم تكن مشكلة قد حدثت عند بداية

تصنيع العجلات بل كانت ظاهرة شائعة في العصور المنصرمة مع راكبي الخيول وسائقي العربات. اما حوادث السقوط من الاعالي والجروح والتعثر نتيجة اختلال التوازن فهي كثيره بين المدمنين .

تأثير الكحول على توازن الماء والشوارد والتوازن الحامضي القاعدي

وهذه التأثيرات هي من تاثيرات الكحول الحادة حيث ان للكحول تأثيراً مدرراً لانه يثبط افراز الهرمون المانع للاباله antidiuretic hormone ، ان فرط توتر سائل الدم وقلة البوتاسيوم والفوسفات والمغنيسيوم شائعة مع تعاطي الكحول . كما ان الكحول يتداخل مع طرح حامض البول uric acid مؤدياً الى ارتفاعه في الدم ، كما ان الكحول يحدث حماض ارتفاع حامض اللاكتيك lactic acidemia .

التأثيرات التغذوية للكحول

- يحدث نقص البروتينات لدى المدمنين على الكحول وان حدوث مرض الكبد الكحولي يعقد صورة نقص البروتين بل وعلاج الحالة . اذ ان اعطاء البروتين لمرضى التليف الكبدي الكحولي ربما يحدث الاغماء الكبدي hepatic .

- يحدث نقص في الفيتامينات الذائبة بالماء لدى الكحولين وان نقص فيتامين B1 او الثيامين أشيع نقص الفيتامينات حدوثاً لدى الكحوليين ، وان النقص يؤدي الى اعتلال الاعصاب المحيطية وتشنج وضعف العضلات والخدر والألم وانخفاض منعكسات الاوتار tendon reflexes . كما ان نقص الثيامين يؤدي الى قصور القلب الذي لا يستجيب جيداً لادوية الدجيتالس digitalis .وان الدراسات التجريبية قد اثبتت ان نقص الثيامين يؤدي الى قلة استهلاك القلب للأوكسجين consumption نتيجة نقص الانزيم المصاحب ثايمين بايروفوسفات coenzym thiamine pyrophosphate.

فضلاً عن ذلك فأن الكحول يحدث نقص النياسين الضروري لتصنيع النيكوتينمايد ادنين داي نيوكليوتايد NAD الذي يشارك في الأيض والتنفس الخلوي . كما ان الكحول يحدث نقص فيتامينات الرايبوفلافين والبايريدوكسين وفيتامين سي الضرورية لتصنيع الكثير من المصاحبات الانزيمية coenzymes ، ويحدث الكحول نقص حامض الفوليك مؤدياً الى حدوث فقر الدم كبير الخلايا macrocytic anemia فضلاً عن ذلك فأن الكحول يؤثر على فعالية توليد خلايا الدم hemotopoietic ويعيق أخذ حامض الفوليك . ويزيد من الطرح الكلوي للمغنسيوم كما انه يزيد من طرح البوتاسيوم عن طريق البول فضلاً عما يطرح في القيء مؤدياً الى نقص المغنسيوم والبوتاسيوم .

تأثيرات الكحول على الدم والجهاز القلبي الوعائي

- ان التأثيرات الدموية للكحول لها عدة أسباب تعمل مشتركة في ظهور هذه التأثيرات وهي التغذية الرديئة وفقدان الدم ومرض الكبد الكحولي والكحول نفسه . ان نقص الفوليت ربما يكون السبب الرئيس في الاضطرابات التي تظهر على صورة الدم .

- من التأثيرات الحادة والمزمنة للكحول انه يرفع الضغط الدموي البابي نتيجة التهاب الكبد ، حيث ان دورة الدم من الأحشاء البطنية الى القلب تصاب بالخلل عندما يرتفع الضغط البابي وتصبح الأحشاء البطنية محتقنة بالدم ومتوسعة ويحدث تضخم الطحال ، كما يحدث الاستسقاء خصوصاً اذا تزامن ارتفاع الضغط البابي مع مرض الكبد الكحولي وانخفاض ألبومين الدم .

- ان تعاطي الكحول يؤدي الى رفع الكلسريدات الثلاثية مع فرط دهون الدم نوع IV لان مرض الكبد الكحولي يبدأ بارتشاح دهني ويبدو ان فرط الكلسريدات الثلاثية في الدم المتسببة عن الكحول هي من اولى أسباب إصابة الكبد والقلب المرافقة للكحول . حيث ان فرط الدهون تزيد من احتمالية اصابة القلب بالامراض الاختناقية Ischemic heart diseases كأحتشاء العضلة القلبية والجلطة التاجية ، فضلاً عن ذلك فأن الكحول يؤدي الى اقلال فعالية البطين ويقلل من قدرة العضلات القلبية على اخذ الأحماض الشحمية الحرة ، ويزيد من اخذ الكلسريدات الثلاثية ويحدث اذىً للعضلات القلبية ويحدث اضطرابات في نسق او نظامية القلب . ويشارك الكحول في هذه الاضرار فرط الدهون ونقص الفيتامينات ونقص البروتين واضطراب توازن الماء والشوارد . ومن الجدير بالذكر ان نسبة حدوث ارتفاع ضغط الدم يزيد ثلاث اضعاف لدى المدمنين عن الذين لا يتعاطون الكحول .

تأثيرات الكحول على العضلات الهيكلية

لوحظ ان الادمان على الكحول يُحدث ضعف في العضل واستسقاء عضلي مع تشنجات عضلية مؤلمة . ولوحظ ان تعاطي الكحول يؤدي الى ارتفاع مستوى أنزيمات العضل aldolase و phosphokinase التي تعتبر السبب في حدوث الاستسقاء والضعف العضلي والآلام العضلية . فيما تحدث الكميات الكبيرة من الكحول ظهور البروتين العضلي بكميات كبيرة في البول myoglobinurea .

الكحول وضعف المناعة وزيادة نسبة حصول الاخماج

ان التعاطي الحاد والمزمن للكحول يقلل من مقاومة الشخص للأمراض البكترية والفطريه.

الكحول والسرطان

لوحظ ان نسبة حدوث بعض السرطانات لدى المدمنين اكثر من نسبة حدوثها لدى الذين لايتعاطون الكحول خصوصاً سرطان الفم والبلعوم والحنجرة والمرئ والكبد .

تأثيرات الكحول على اجهزة التكاثر

لوحظ ان الإدمان على الكحول يؤدي الى العنة في الذكور وقد وصلت نسبة حدوث العنة بين المدمنين على الكحول في بغداد الى 78.9 % وفي العديد من الدراسات المختبرية ظهر ان نسبة حدوث العنة يعتمد على تركيز الكحول في الغذاء وطول فترة إعطائه ، ويؤدي الكحول الى حصول تغيرات نسيجية واسعة في الخصى تتضمن تحطم الغشاء القاعدي للنبيبات المنوية وتقشر ونزول النطف غير البالغة الى تجاويف النبيبات وتنكس الأنسجة البينية وانخفاض محتوى البربخ من النطف وقلة قابلية النطف على الاخصاب وزيادة في نسبة حدوث التشوهات النطفية وكانت هنالك علاقة طردية بين شدة هذه التأثيرات ومقدار الجرعة من جانب وطول فترة إعطائها من جانب آخر . كما ظهر ان إدمان الكحول يؤدي الى غلق الاسهر . وقد وصلت نسبة تركيز الكحول في السائل البروستاتي الى تركيزه في الدم 5ر0 : 2ر1 وكان هذا التركيز من الكحول في السائل البروستاتي كافٍ لاثباط حركة وحيوية النطف . وقد سجل العديد من الباحثين ان الكحول يؤدي وبعدة آليات الى خفض منسوب هرمون التستستيرون حيث انهُ يؤثر على محور(تحت المهاد –النخامية –الخصى) مثبطا افراز هذا الهرمون كما انه يؤثر على الانظمة الانزيمية المسؤولة عن استقلاب هذا الهرمون مثل 5-α A ring reductase و aromatase و cytochrom P450 مؤديا الى سرعة تصفية البلازما منه وقُصر فترة فعله الوظيفي . كما يؤثر الكحول على فعالية الانزيم الخصوي Δ^5 β dehydrogenase المستخدم في صناعة التستستيرون . ، كما سجل لدى المدمنين قلة قطر القضيب عند الانتصاب ، وقد اظهرت الدراسات التجريبيه ان الكحول يؤدي الى انخفاض احجام المبايض والارحام وقنوات فالوب وفقدت المبايض الفعل النخامي عليها فقد إفتقدت الأجسام الصفراء والنزفية وكانت الحويصلات المبيضية صغيرة ولم تظهر عليها معالم النضج كما احدث الكحول انخفاضاً في مناسب هرمونات الاستروجين والاستراديول .

تأثيرات الكحول على الأجنة

اما تأثيرات الكحول على التطور الجنيني فقد ذكر ان Sullivan عام 1899 اول من اشار الى ولادة أجنّة مكرمشة ومجعدة وغير تامة النمو من قبل النساء المدمنات على الكحول ومن ثم ظهرت العديد من البحوث في هذا الجانب حيث تم إحداث طفرات مميتة متغلبة في أجنة أناث الفئران بأدمانها على الكحول وقد عُدّت هذه الظاهرة سبباً للأجهاض المبكر في الأناث المدمنات، كما اثّر حضن الخلايا الجنينيه في الزجاج In Vitro مع الكحول على التمايز diffferentiation وأعاق تكاثرها وأدى الى انخفاض المحتوى الكلي للأجنة من البروتين والحامض النووي منقوص الأوكسجين DNA ، ولخطورة هذه الظاهرة فقد أُجريت العديد من المسوحات ، وأُجمِلت جميع المظاهر الجنينية الممسوخة بالكحول تحت اسم متلازمة الكحول الجنينية وتضمنت هذه المظاهر التي قد لا تظهر جميعها على الجنين بعدم انتظام دوران الرأس وصغر شق العين وصغر الانف وعدم وضوح الحرفين العمودين بين الأنف والفم وضيق الشفة العليا وصغر الذقن وتفلطح الوجه وهطول الأجفان والحوَل وتشوه طبيعية خطوط راحة اليد . كما عانى بعض الأجنة من تشوهات المفاصل وتشوهات في الأعضاء التناسلية

وتشوهات قلبية في 30% ممن يعانون من هذه المتلازمة ، ورافقت هذه المتلازمة أعراض عصبية تمثلت بالتخلف العقلي والأرتجاف وقلة الانتباه وعدم انتظام الموجات الدماغية ، وكانت المواليد تعاني من عدم الرغبة في الرضاعة .

التسمم بالكحول Alcohol intoxication

تظهر اعراض التسمم بالكحول مع تركيز 500 ملغم /لتر في الدم (0,05%) , وتحدث الاضطرابات الحركية والنفسية الشديدة مع تركيز 1000 ملغم / لتر في الدم (0,10%) . ويحصل التسمم الشديد مع التخدير الكامل مع التركيز 2500 ملغم / لتر في الدم وان الموت غالباً يحدث نتيجة تثبيط مركز التنفس في النخاع الشوكي . يعالج التسمم بالكحول بالتنفس الاصطناعي واعطاء السوائل الوريدية والديلزة الدموية . فيما لم تثبت جدوى استخدام الادوية المحفزة للجهاز العصبي المركزي ومضادات الافيونات مثل النالوكسان .

التعود على الكحول والاعراض الانسحابية

مع التعاطي المستمر للكحول فان تراكيز متصاعدة منه تصبح ضرورية لاحداث ذات التاثير بسبب تسارع الاكسدة في الكبد فضلاً عن التحمل الوظيفي functional tolerance للجهاز العصبي والتي تحدث بسبب تغير حساسية الجهاز العصبي .

الكحول يثبط الفعالية الذاتية في اجزاء كثيرة من الدماغ لذا فأن الانسحاب من الكحول يؤدي الى ظهور اعراض انسحابية withdrawal منها فرط التهيج وتضخم المنعكسات والارق والارتعاش والشد العضلي وتعرق وبرودة الجلد والتقيئ والعطش وربما في الحالات الشديدة قد تحصل الاختلاجات . على أي حال ان اعطاء الفينوثيازينات او الكلوروديازيبوكسايد او الديازيبام يؤدي الى تخفيف الاعراض الانسحابية .

داي سلفرام Disulfiram

وهو دواء يثبط الانزيمات الكبدية التي تؤيض الاستلدهايد الى اسيتيت لذا فانه يؤدي الى تجمع الاستلدهايد في الدم والانسجة عند اعطائه للمدمنين على الكحول مؤدياً الى حصول التسمم بالالدهايد ، وخلال دقائق فان الشخص يبدو محمراً وساخناً ومزرقاً ويزداد النبض والضخ القلبي وتزداد سرعة التنفس ويعتقد ان ذلك ناجماً عن ان الاستلدهايد يؤدي الى زيادة تحرير أمينات الكتيكول من النهايات الودية .

داي سلفرام

لكن الداي سلفرام يثبط الدوبامين بيتا هايدروكسيلز لذا فانه يخفض منسوب أمينات الكتيكول بعد 30-60 دقيقة مؤدياً الى هبوط سريع وواضح في الضغط والاصفرار والقيئ وربما يستمر ذلك لساعتين وربما يكون حاداً وربما قاتلاً . ان الكحولين الذين يعطون الداي سلفرام يصبحون يخافون من هذه التاثيرات مما يدفعهم الى ترك الكحول . وربما يكون الكالسيوم كاربامايد calcium carbimide والتولبيوتاميد tolbutamide لها نفس تاثيرات الداي سلفرام ولكن اقل حدة . ويجب ان يوصى المرضى الذين يتعاطون هذه الادوية بعدم تعاطي الكحول معها .

محفزات الجهاز العصبي المركزي Central nervous system stimulants

ان الادوية المحفزة للجهاز العصبي المركزي هي لادوية التي يترواح فعلها بين رفع درجة اليقظة ، والعصبية، والقلق ،وربما الاختلاجات . وعموما فان فرط التهيج الذي يصاحب اعطاء بعض الادوية (سوى كان مطلوبا او عرضيا ناجماً من اعطاء بعض الادوية) ينتج عن التغير في التوازن المرهف بين النواقل المحفزة والنواقل المثبطة للجهاز العصبي المركزي ، لذا فان محفزات الجهاز العصبي المركزي تعمل بواحدة او اكثر من الاليات التالية

1- تنشيط عمل النواقل العصبية المحفزة او تحفيز تصنيعها وافرازها
2- اثباط او مضاددة النواقل العصبية المثبطة او منع تحررها .

وبالرغم من ان محفزات الجهاز العصبي المركزي قد تحدد استخدامها حاليا غير انها استخدمت لفترة طويلة كمحفزات تنفسية في علاج التسمم بالجرع الكبيرة الحادة لمثبطات الجهاز العصبي المركزي (مثل

الباربجيوريت) وقد تحدد استخدامها حتى في هذا الجانب كونها: اولاً : غير فعالة في عكس التأثيرات السمية لمثبطات الجهاز العصبي المركزي .

ثانياً : لان فعلها قصيراً مقارنة بفترة فعل المثبطات .

ثالثاً : لكون الجرع المطلوبة من محفزات الجهاز العصبي المركزي لعكس بعض التأثيرات الفسلجية لمثبطات الجهاز العصبي المركزي قريبة من الجرع المحدثة للاختلاجات ولانظامية القلب وفي بعض الحالات فان محفزات الجهاز العصبي المركزي تعقد الصورة السريرية للمريض لانها تحدث عواقب مهددة للحياة وخطيرة.

رابعا : فان مما قلل من استخدام محفزات الجهاز العصبي المركزي هو ظهور آليات اكثر أماناً في مداراة المريض مثل (الحفاظ على التنفس ، ورفع ضغط الدم الذي ينخفض مع التسمم بالمثبطات) .

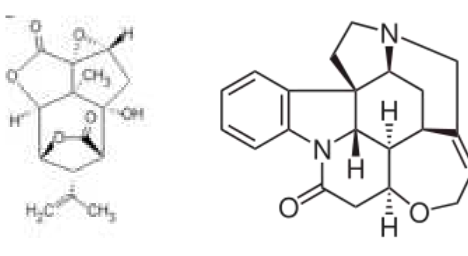
خامسا : فضلا من سوء استخدام وادمان بعض محفزات الجهاز العصبي المركزي لاحقاً مثل (الامفيتامين) قد دفع الى الحد من استخدامها ايضا .

تقسم محفزات الجهاز العصبي المركزي الى :

1- المحفزات المنشطه Analeptic Stimulant وتضم

دوكسابرام	Doxapram
نكثمايد	Nikethamide
بنتلين تترازول	Pentylene tetrazol
ستركنين	Strychnine
بكروتوكسين	Pictrotoxin
بكيوكيولين	Becuculline

دوكسابرام نكثمايد بنتلين تترازول



ستركنين بكروتوكسين بكيوكيولين

المحفزات الحركية النفسية Psychomotor stimulants

الأمفيتامين	Amphetamine
ميثا أمفيتامين	Methyamphetamine
مثيل فنيديت	Methyl phenidate
بيمولين	Pemoline
افدرين	Ephedrine
فنترمين	Phentermine
فنفلورامين	Fenfluramine
فنيل بروبانولمين	Phenylpropanolamine

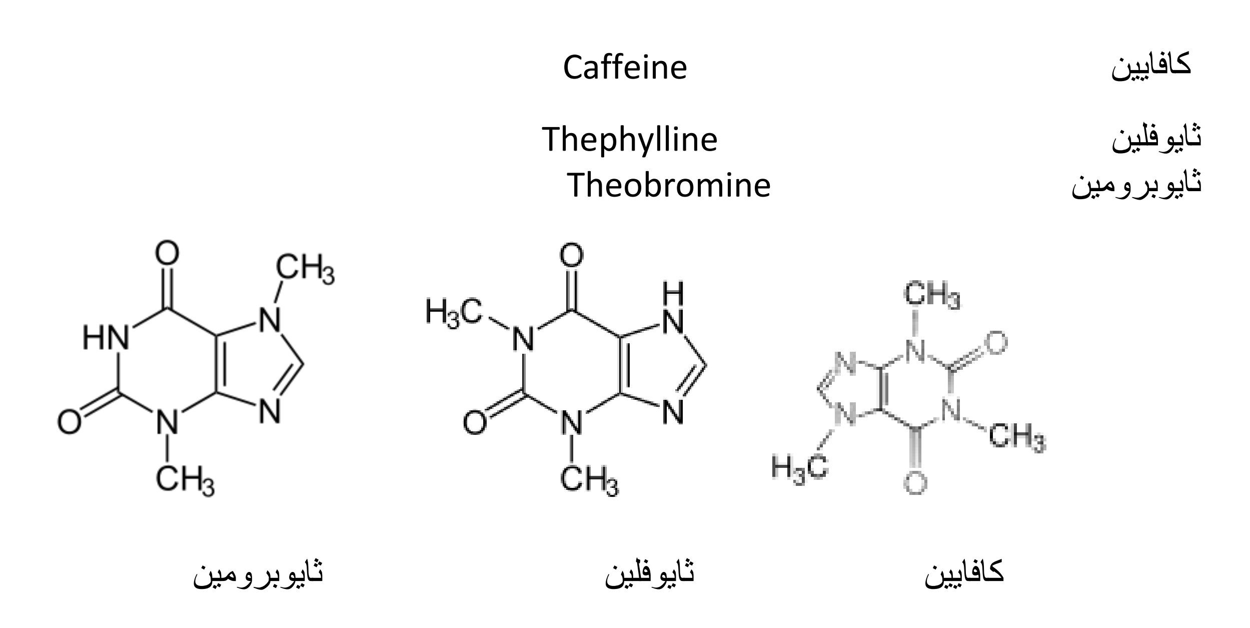
أمفيتامين ميثا أمفيتامين مثيل فنيديت بيمولين

افدرين فنترمين فنفلورامين فنيل

بروبانولمين

3- مركبات المثيل زانثين Methyl xanthines

كافايين	Caffeine
ثايوفلين	Thephylline
ثايوبرومين	Theobromine



كافايين ثايوفلين ثايوبرومين

المحفزات المنشطه Analeptic Stimulants

وهي مجموعة متفرقة من الكيمياويات تضم مجموعة من القلويدات النباتية مثل البكروتوكسين والستركنين ومواد مصنعة مثل بنتلين تترازول والدوكسوبرام. جميع هذه المركبات تمتص عن طريق الفم ولها فترة فعل قصيرة واغلبها تؤيض في الكبد وبعضها يطرح غير متأيض في البول .

يعرف ان ناقل حامض الكاما امينو بيوترك GABA يعمل على اقينة الكلورايد مؤديا الى دخول الكلورايد الى داخل الخلية العصبية وفرط الاستقطاب hyperpolerization ويبدو ان مستقبل الكابا نوع A ($GABA_A$) هو الذي يتوسط هذا الفعل وان حركة الكلورايد عن طريق هذه القناة يسيطر عليها بثلاث مناطق ارتباط هي منطقة ارتباط الكابا ومنطقة ارتباط البنزوديازبينات Benzodiazepines binding site ومنطقة ارتباط البكروتوكسين picrotoxin binding site . ان البنزوديازبينات والكابا عند ارتباطها تسهل دخول الكلورايد عن طريق مستقبلات $GABA_A$ وهذا الفعل من الممكن ان يضادد بالبنتلين تترازول وربما بمركبات

المثيل زانثين . اما البكروتوكسين فعند تفاعله مع منطقة ارتباطه على مستقبل$GABA_A$ فانه يؤدي الى غلق دخول الكلورايد . اما المركبات الاخرى – وفضلا عن الادوية العاملة عمل الكابا ومركبات البنزوديازبينات – فان الباربجيوريت والكحول ايضا تؤدي الى زيادة دخول الكلورايد .

وعموما فان دخول الكلوريد تحت فعل الادوية العاملة عمل الكابا ومركبات البنزوديازبين والباربجيوريت والكحول يؤدي الى فرط استقطاب العصب (زيادة الشحنة السالبة) ويزيد من مقاومة العصب على اخذ التحفيز ودخوله في جهد الفعل action potential لذا فان المركبات اعلاه تعد مثبطة للجهاز العصبي المركزي . اما الادوية التي تضادد هذه الالية او تغلق أقنية الكلوريد فانها تجعل العصب مستعداً لاخذ الحوافز والدخول في جهد الفعل action potential ذلك لان جهد الراحه resting potential يكون اقل سلبية وتصبح من السهولة دخول العصب في جهد الفعل .

الستركنين محفز مركزي بآلية عمل مختلفة اذ انه يعمل مضادد تنافسي فيما بعد التشابك للناقل العصبي الكلايسين . الكلايسين مثل الكابا ، ناقل عصبي اثباطي ولكن ليس في الدماغ بل في الحبل الشوكي . الكلايسين يتوسط اثباط اعصاب الحبل الشوكي وينظم منعكسان جذع الدماغ والحبل الشوكي لذا فان الستركين يعاكس هذا الاثباط مما يؤدي الى تضخم منعكسات الحبل الشوكي وجذع الدماغ .

تستخدم المحفزات المنشطه analeptic stimulants كعلاج دوائي عند تعاطي جرع عالية من مثبطات الجهاز العصبي المركزي .

الدوكسبرام :

يستعمل الدوكسبرام احيانا لمضاددة التثبيط التنفسي الذي يحدث بعد التخدير الجراحي ، يعطى الدوكسبرام كجرعة وريدية واحدة 5و0 – 1 ملغم/كغم من الوزن او يقسم على جرع تعطى كل 5 دقائق لغاية 2 ملغم/كغم او بالارتشاح الوريدي 5 ملغم/دقيقة لعلاج الاثباط التنفسي بعد التخدير الجراحي وللدوكسبرام فترة فعل قصيرة 3-4 دقائق وربما يحدث اعراض جانبية نتيجة تحفيز الجهاز العصبي الودي ومن هذه الأعراض ارتفاع الضغط . كما ويستخدم احيانا في مرض الانسداد الرئوي المزمن Chronic obstructire pulmonary disease .

البنتلين تترازول

يستخدم البنتلين تترازول تجريبيا لاحداث النوبات الصرعيه ، فيما يستخدم الستركنين تجريبيا ايضا لدراسة أليات الجهاز العصبي المركزي كونه يعمل كغالق نوعي لمستقبلات الكلايسين .

اغلب محفزات الجهاز العصبي المركزي ربما تحدث اختلاجات نعقبها غيبوبه ومن ثم الموت. يستخدم الديازيبام والكلونازيبام لمنع اختلاجات الستركنين كما تستخدم الباربجيوريت لعلاج زيادة الجرعة في جميع المحفزات المنشطه analeptic stimulant .

المحفزات الحركية النفسية Psychomotor stimulant

مركبات الامفيتامين (الأمفيتامين، الميثاأمفيتامين ، مثيل فنيدين) تمتص بشكل جيد عن طريق الفم . وهناك عدة طرق أيضية لهذه المركبات وعموما فان هناك نسبة منها تنزل في البول غير مؤيضة . ان هذه المركبات تسهل النقل الادرينالينى المحيطي والمركزي .فضلا من ان لها فعلا محفزا لتحرر أمينات الكتيكول ، والتحفيز المباشر لمستقبلات الدوبامين والسيرونين واثباط أنزيم الأوكسديز احادي الامين MAO .

ان الاستخدام السريري لهذه الادوية محدودا . وان فائدتها تكاد تقتصر على استخدامها في متلازمة فرط الحركة hyperkinetic syndrome في الاطفال (قلة الانتباه مع فرط الحركة) . كما يعطى لعلاج الخدار Narcoleps ونوبات النوم اثناء النهار مع الفقدان المفاجئ للشد العضلي cataplexy وتعالج بالامفيتامينات ومثبطات خميرة الاوكسيديز احادي الامين . كما ان الامفيتامينات تستخدم لعلاج السمنة حيث ان لها تأثيرا مقللا للشهية ولكن لامكانية التعود عليها وادمانها فضلا عما تحدثه من الارق فقد أبعدت عن الاستخدام لتخفيف الوزن .

ان التأثيرات الجانبية لهذه الادوية مرتبطه بتحفيزها للجهاز العصبي المركزي وتتضمن حالة النشوه والدوخة والارتعاش والهيجان والارق وقد تحدث الاختلاجات والغيبوبة . كما ان هذه الادوية تعد ايضا محفزات قلبية وربما تسبب الصداع والخفقان ولانظامية القلب والم الذبحة الصدرية .

3- مركبات الزانثين Xanthines

لهذه المركبات خصائص دوائية متعددة وهي نادرة الاستخدام كمحفزات للجهاز العصبي المركزي وهي من المركبات الموجودة في العديد من المشروبات ومنها الكوكا والشاي والقهوة وان الهدف من الاستخدام الشعبي لهذه المشروبات هو تحفيز الجهاز العصبي وزيادة اليقضة وطرد الرغبة في النوم .

ان ثلاث زانثينات مهمة دوائيا هي الكافايين والثيوفلين والثايوبرومين وكلها عبارة عن قلويدات طبيعية لبعض النباتات وهي تمتص سريعا من الجهاز الهضمي .

ان الزانثينات تحدث تحفيز للجهاز العصبي المركزي اما بالتأثير المباشر بغلق التأثير المثبط للادنوسين على الخلايا العصبية او بمضاددة التأثير المثبط ماقبل المشبكي للادنوسين على تحرر الناقل العصبي التحفيزي (مثل الاستيل كولين) الذي تحدثه الادنوسين (المادة البيورينية) من خلال مستقبل البيويرين A1 (A1 subtype of purine receptor) كما يظهر ان الكافايين يرتبط بمنطقة ارتباط البنزوديازبينات على قنوات الكلورايد مانعا دخول الكلورايد ، أي مثل فعل المحفزات المنشطه analeptic stimulants .

ربما تستخدم هذه المركبات في تحفيز الجهاز العصبي لعلاج تعاطي جرع عالية من مثبطات الجهاز العصبي المركزي . كما ان الكافايين يعطى عند التسمم الكحولي الحاد . ولكن غالبا ماتستخدم هذه المركبات كمرخيات للقصبات الهوائية في نوبات الربو كما ان لها تأثيرا مدررا ، وللثايوفلين استخدامات محدودة في عسر التنفس dyspnea المصاحبة لعجز القلب حيث يكون تأثيره ناجم عن التحفيز القلبي فضلا عن ازالة التقلص القصبي . التأثيرات الجانبية تتضمن العصبية والارق وفي الحالات الشديدة الهذيان وسرعة القلب ولانظاميتة ، علما ان هذه المركبات من المركبات التي تقترب فيها الجرعة العلاجية من الجرعة السميه (ذات دليل علاجي واطئ Therapentic index)

مستحضرات الكافايين : حضر الدواء على شكل حقن عضليه ووريديه 125 ملغم /ملم (أمبول 2 مل) ، كما حضر الكافايين على شكل حبوب تحوي 100 و 200 ملغم وكبسول بطيئ التحرر 200 و250 ملغم . كما ان الكافايين يضاف الى المسكنات مثل الساليسليت والأسيتامينوفين ، ولعلاج الشقيقة يضاف مع الأركوتامين كما في الكافركوت cafergot وفي هذا المستحضر يعتقد ان قبض كل من الاركوتامين والكافايين للأوعية الدماغية يؤدي الى ازالة الألم .

مضادات الذهان ، المنعشات العصبية ، مضادات الشيزوفرينيا

antipsychotic , Neuroleptic , antischizophrenic drugs

وتسمى هذه الادوية ايضا المطمئنات الكبرى major Tranqulizers وتستخدم هذه الادوية لعلاج الشيزوفرينيا بشكل رئيسي كما انها فعالة في علاج الهوس manic state والهذيان delirium

آليات عمل مضادات الذهان : تتضمن التاثيرات الدوائيه لمضادات الذهان العديد من الاليات :

- غلق مستقبلات الدوبامين في الدماغ Dopamine receptor – blocking :

لوحظ ان الدوبامين له خمسة مستقبلات D1,D2,D3,D4,D5 حيث ان D1 و D5 تحفز انزيم الادنيليل سايكليز فيما تثبط مستقبلات D2 و D3 و D4 انزيم الادنيليل سايكليز ، ان مضادات الذهان تغلق مستقبلات الدوبامين في الدماغ والانسجة المحيطية وان الفتها متفاوتة للارتباط بمختلف المستقبلات الدوبامينية . وان فعاليتها المضادة للذهان ترتبط بشكل مباشر بقدرتها على غلق مستقبلات D2 الدوبامينية في الجهاز الحوفي الاوسط mesolimbic system في الدماغ .

- غلق مستقبلات السيروتونين في الدماغ serotonin (5HT) receptor – blocking

ان الادوية الجديدة يبدو انها تحدث جزء من فعلها المضاد للذهان من خلال اثباط السيروتونين ، فدواء الكلوزابين clozapine له ألفة عالية للمستقبلات الدوبامينية D1,D2,D4 وكذلك لمستقبلات السيروتونين $5-HT_2$ والمستقبلات الكولينية المسكرينية ومستقبلات الفا الادرينالية لكن مع ذلك فانه غالق لمستقبلات الدوبامين D2 ، غير ان الرسبريدون risperidone يغلق مستقبلات السيروتونين $5HT_2$ بشكل متغلب مقارنة بغلقه لمستقبلات الدوبامين D2 ، فيما وجد ان دواء الايربيبرازول airpiprazole هو شاد جزئي partial agonist لمستقبلات الدوبامين D2 و السيروتونين $5-HT_{1A}$ ويغلق مستقبلات السيروتونين $5-HT_{2A}$ ان ذلك قد اعطي انطباعا ان للناقل العصبي السيروتونين دوارا في الحيثيات الكيميوحيوية التي تسبب الذهان .

الادوية التي تستخدم في علاج الذهان :

توجد عدة مجاميع من الادوية تستخدم في علاج الذهان ومنها

- **مركبات الفينوثيازين phenothiazines** وتقسم الى :

- الفينوثيازينات ذات سلسلة البيبرازين الجانبية مثل اسيتوفينازين ، فلوفينازين، برفينازين ، تراي فلوبيرازين.
- والفينويثازينات ذات السلسة الأليفاتية الجانبية مثل كلوربرومازين ، برومازين
- الفينوثيازينات ذات سلسة البيبردين الجانبية مثل ميزوريدازين ، ثايوريدازين .

- **مركبات الثايوزانثين thioxanthenes**
- **مركبات البيوتروفينون Butyrophenone**
- **ادوية اخرى (مضادات الذهان اللانمطية) مثل كلوزابين clozapine ، اولازبين olazapine ، رسبيريدون risperidon ، ايربيبرازول airpiprazole وغيرها**

من خلال الصيغة التركيبية للكلوربومازين (مجموعة الفينوثيازينات) وهالوبريدول (مجموعة البيوتروفينون) فان اضافة مجموعة $N(cH_3)_2$- على السلسة الجانبية واستبدال ذرة الكلور في نواة البنزين بمجموعة اخرى يعطي فينوثازينات اخرى مثل الثايوريدازين thioridazine ، التراي فلوبيرازين trifluoperazine ، الفلوفينازين fluphenazine ، كما ان استبدال النايتروجين (N) في نواة الفينوثيازينات بالكاربون ثنائي الاصرة يعطي مجموعة الثايوزانثين مثل دواء الثايوثكسين thiothexene ، كما ان الاستبدالات على تركيب الهالوبريدول ادى الى انتاج الدروبريدول droperidol ، البنفلوريدول penfluridol ، سبيرون spiperone ، فلوسبرلين fluspirilene وبيموزايد pimozide .

التأثيرات الدوائية لمضادات الذهان

ان جميع التأثيرات الدوائية والتأثيرات الجانبية لمضادات الذهان تتماشى مع نظرية ان هذه الادوية تحدث فعلها من خلال غلق المستقبلات الدوبامينية في الجهاز العصبي المركزي ، حيث ان الاعصاب التي تعمل بالدوبامين تتضمن

- اعصاب الماده السوداء – النواة المذنبه nigro caudal واعصاب الماده السوداء – اللحاء nigro putamen
- الاعصاب التي تربط المادة السوداء بالقشرة الماغية
- اعصاب النواة المقوسه arcute neurous في الغدة تحت المهاد
- اعصاب الجهاز الحوفي (الطرفي) الوسطي mesolimbic system
- الاعصاب في قاع البطين الرابع (قرب مركز القيء)

ادوية الذهان تغلق مستقبلات D2 بشكل خاص فتؤدي الى مجمل الفعاليات الدوائية والاعراض الجانبية .

1- تأثيراتها المضادة للذهان

كل مضادات الذهان تقلل الهوس والهذيان الذي يرافق الشيزوفرينيا بغلق مستقبلات الدوبامين في الجهاز الحوفي (الطرفي) الوسطي

غير ان الاعراض مثل عدم الاستمتاع بالمحفزات ذات الطبيعه المفرحة ، واضطراب التركيز واضطراب الادراك cognitive impairment لا تستجيب كثيرا لمضادات الذهان النمطية ، ان مضادات الذهان (بالمقارنة مع مثبطات الجهاز العصبي المركزي) كالباريجيوريت لا تثبط الفعاليات الذهنية intellectual functions للمريض . وان التأثيرات المضادة للذهان لهذه الادوية تحتاج الى عدة أسابيع لكي تظهر .

2- التأثيرات خارج الهرمية Extrapyramidal effects

ان الاعراض المشابهة للباركنسون تحصل عند العلاج طويل الامد بأدوية مضادات الذهان والتي تحدث نتيجة غلق المستقبلات الدوبامينية في مسلك المادة السوداء – الجسم المخطط (العقد القاعدية) وتعد هذه التأثيرات اعراضا جانبية لا ستخدام مضادات الذهان .

3- التأثيرات المضادة للقيء

باستثناء الثايوريدازين thioridazine فان مضادات الذهان لها فعلا مضادا للقيء ناجم عن اثباطها مستقبلات الدوبامين D2 في منطقة قداح المستقبل الكيمياوي chemoreceptor trigger zone في النخاع حيث يستخدم (الميكلوزين meclizin في علاج القيء المصاحب للدوار vertigo ويستخدم البروميثازين promethazine في علاج دوار السفر motion sickness ولكن يفضل عليه السكوبلامين . كما يستخدم الدومبريدون domperidone والهالوبريدول halopritol والبروكلوببرازين prochloperazine لعلاج القيء الناجم عن استخدام الادوية المضادة للسرطان الكيمياوية cancer chemotherapy ويستخدم الثاي اثيل ببرازين thiethylperazine والدومبريدون domperidone في علاج القيء الناجم عن المداواة الاشعاعية radiation therapy وعموما فان مضادات الذهان اللانمطية atypical التي وصفت سابقا لا تمتلك فعالية مضادة للقيء .

4- التأثيرات المضادة للكولين على مستقبل المسكريني

بعض مضادات الذهان خصوصا الثايوريدازين thioridazine والكلوبرومازين chlorpromazine والكلوزابين clozapine والاولازابين olazapine لها فعالية مضادة للكولين على المستقبلات المسكرينية ويؤدي تعاطيها الى ظهور الاعراض الجانبية الكولينية مثل اضطراب الرؤية وجفاف الفم ،النعاس ،الاختلاط الذهني والامساك وارتداد البول نتيجة اثباط حركات العضلات الملساء في المسلك المعوي والبولي .

5- الفعاليات الاخرى

مضادات الذهان قد يؤدي الى انخفاض ضغط الدم الانتصابي orthostatic hypertension نتيجة غلق مستقبلات الفا الادرينالية . كما انها قد تغير الية تنظيم حرارة الجسم (تتغير درجة حرارة الجسم بناءا لدرجة حرارة البيئة) poikilothrenia ، كما ان النعاس والنوم يحدث مع بعض مضادات الذهان التي لها فعل غالق للمستقبلات الهستامينية نوع H1 مثل كلوربرومازين chloramazine وكلوزابين clozapine .

كما ان مضادات الذهان النمطية (القديمة) تحدث تأثيرات جانبية كبيرة على الغدد الصماء فانها تحدث انقطاع الحيض بسبب ارتفاع البرولاكتين ، فحص حمل موجب كاذب ، وزيادة الرغبة الجنسية لدى النساء ويحدث انخفاض الرغبة الجنسية وتضخم الاثداء في لرجال . ان بعض هذه التأثيرات يعود الى غلق مستقبل الدوبامين D2 والبعض الاخر يعود الى زيادة استقلاب التستستيرون الى استروجين.

الاستخدامات الدوائية

- علاج الذهان (الشيزوفرينيا)

ان مضادات الذهان تستخدم في علاج الشيزوفرينيا ولكن لايستجيب جميع المرضى بشكل متساوي لها ، كما ان من النادر ان تؤدي هذه الادوية الى استعادة السلوك السوي للمرضى، ان الادوية التقليدية اكثر فعالية في علاج مايسمى بالاعراض الايجابية positive symptoms اعراض الهلوسة والاضطراب الفكرية . اما الادوية الجديدة التي تملك فعالية غالقة لمستقبلات السيروتونين فقد تكون فعالة لدى المرضى الذين لم يستجيبوا للادوية التقليدية كما انها افضل في علاج مايسمى بالاعراض السلبية negative symptoms مثل التقلبات العاطفية وفقدان القدرة للتواصل والارتباط بالمجتمع .

- لعلاج القيء

ان مضادات الذهان تستخدم في علاج القيء الدوار او الدوخة ، القيء المصاحب لدوار السفر، القيء الناجم عن المداواة الكيمياوية او الاشعاعية للسرطان وكما وصف سابقا .

- استخدامات اخرى ، ان مضادات الذهان

- تستخدم كمطمئنات tranquilizers للسيطرة على الهيجان agitation ،السلوك التخريبي disruptive behavior
- تستخدم مع المسكنات المركزية لعلاج الآلام المزمنة المصاحبة للقلق او العصاب الشديد
- تستخدم في علاج الفواق hiccups

الحركية الدوائية

عموما بعد الإعطاء الفمي فان مضادات الذهان متفاوتة في امتصاصها ، كلها تعبر حاجز الدم – الدماغ ولها حجم توزيع عالي وترتبط أغلبها ببروتينات البلازما بنسب عالية وتؤيض في الجهاز المايكروسومي في الكبد وبعض هذه المؤيضات فعالة مثل 7-هايدروكسي كلوربرومازين ، والهالوبريدول المختزل ولا تعتبر هذه المؤيضات ذات اهمية كبيرة في العلاج باستثناء الميزوريدازين mesoridazine المؤيض الرئيسي للثايوريدازين thioridozaine والذي يعتبر اكثر فعالية من الدواء الاصلي واغلب تأثير الدواء يعود له ، كما

ان القليل من مضادات الذهان تطرح غير متأيضه لان جميع الادوية تقريبا تؤيض بشكل كامل الى مؤيضات اكثر قطبية ، لوحظ ان الكلوربرومازين يطرح في البول لمدة اسابيع بعد الجرعة الاخيرة من الاستخدام المطول وان انتكاس المريض بعد العلاج ربما يحصل قبل مرور ستة اسابيع من قطع العلاج .

وسنتناول بعض افراد العوائل الدوائية التي تستخدم في علاج الفصام بتفعيل اكثر

الفينوثيازينات :

الكلوربرومازين chlorpromazine :

يمتص ببطئ وبشكل غير منتظم ويعطي ذروة تركيزه في البلازما بعد 2-4 ساعات وعمر نصف الدواء 15-30 ساعة ، ويؤيض الكلوربرومازين في الكبد بالاكسدة والاقتران بحامض الكلوكورونك ويطرح مع البول متأيضا وغير متأيض . التركيز العلاجي للكلوروبومازين في الشيزوفرينيا 30-300 نانوغرام / ملم^3 في الدم .

الكلوربرومازين

يستخدم الكلوربرومازين لعلاج الفصام الحاد بجرعة 50-200 ملغم يوميا وتقسم الجرعة الى ثلاث مرات في اليوم كما يستخدم لعلاج الهوس والتسمم بالباريجيوريت والامفيتامينات ويستخدم لايقاف الغثيان والقيء الناجم عن اضطرابات الجهاز الدهليزي في الأذن والمداواة الكيمياوية والاشعاعية .

جدول رقم 14: مضادات الذهان واقل جرعه مؤثره علاجيا والمدى الاعتيادي للجرعه اليوميه

الدواء	اقل جرعة مؤثرة علاجيا / ملغم	المدى الاعتيادي للجرعةاليومية /ملغم
Chloromazine	100	1000-100
Thioridazine	100	800-100
Mesoridazine	50	400-50
Trifluoperazine	5	60-5
Perphenazine	10	64-8

60-2	2	Fluphenazine
120-2	2	Thiothixene
60-2	2	Haloperidol
160-20	10	Loxapine
160-20	10	Molindone
600-300	50	Clozapine
30-10	5	Olanzapine
800-150	150	Quetiapine
16-4	4	Risperidone
160-80	40	Ziprasidone
30-10	10	Aripiprazole

كما يستخدم في أدوية ماقبل التخدير لتأثيره المهدئ والمضاد للقيء والخافض للحرارة ويستخدم في معالجة الاعراض النفسوجسمانية ومعالجة الفواق hiccup

يحضر الكلوربرومازين على شكل حبوب 25 ، 50 ، 100 ملغم وامبولات(5 مل) 25 ملغم /مل وشراب اطفال 25 ملغم /5 مل وعلى شكل تحاميل 100 ملغم / تحميله (الجرع المؤثره علاجيا والمدى الاعتيادي للجرعه اليوميه لمضادات الذهان تظهر في جدول رقم 14) .

التأثيرات الجانبية

ربما يحدث الكلوربرومازين انخفاض ضغط الدم وتسارع القلب ، جفاف الفم ، والامساك وزغللة الرؤية وارتداد البول وتضخم البروستات وتسمم كبدي يتضمن اضطراب وظائف الكبد واليرقان ، كما يحدث الكلوربرومازين النعاس ويحدث تنبيه الجهاز خارج الهرمي extra pyramidal مؤديا الى ظهور اعراض باركنسونية .

يتداخل الكلوربرومازين دوائيا مع الادوية التي تنشط الانزيمات الكبدية او تعمل حثا انزيميا مثل مثبطات الجهاز العصبي المركزي كبعض مضادات الصرع مثل كاربامازبين وبعض المنومات مثل الباربجيوريت ومضاد السل الريفامبسين ، فيما يتقوى تأثيره بالادوية المثبطة للانزيمات الكبدية مثل الكلورمفنيكول ، وموانع

الحمل الفمية ، كما ان جميع مثبطات الجهاز العصبي المركزي كالمورفينات والبنزوديازبينات والباربجيوريت تزيد من فعله المنوم .

كما ان فعله الكوليني يتأثر بالادوية الكولينية او المضادة للكولين وان فعله الغالق لمستقبلات الدوبامين يتداخل مع الادوية الادرينالية او مضادات الادرينالين .

برومازين promazine :

يستخدم في علاج الذهان والاضطرابات العقلية ، والهيجان لدى الشيوخ ، والقيء .

الدواء محضر على شكل حبوب 10 ،25 ، 50 ،100 ملغم ، ومستحضر للحقن العضلي 2 مل يحتوي كل 1 مل على 50 ملغم ، وشراب 50 ملغم / 5 مل للاستخدام لدى الشيوخ والاطفال . جرعته 25-100 ملغم ثلاث مرات يوميا ويعطي شرابا للاطفال 1-2 مل وللشيوخ 5 مل .

برومازين

ثايوريدازين thioridazine :

يستخدم في علاج الاضطرابات السلوكية والأرق والهيجان وتأتأة الكلام ويستخدم في علاج التبول الليلي . الدواء حضر على شكل حبوب 10 ، 25 ، 100 ملغم ويعطي بجرعة 30-175 ملغم 2-3 مرات يوميا والأعراض الجانبية للدواء هي الصداع والدوار .

ثايوريدازين

ترای فلوبيرازين trifluperazine :

يستخدم لمعالجة الاضطرابات النفسوحسمانية والهوس والقلق والقيء ، يحضر الدواء على شكل حبوب 1 ، 5 ، 10 ملغم ، وتحاميل 4 ملغم ، وامبولات للحقن 1 ملغم /مل ويعطى بجرعة 2-10 ملغم ثلاث مرات يوميا وقد يسبب الخمول واعراض باركنسونية .

تراي فلوبيرازبن

بيرفينازين perphenazine :

له فعل مهدئ اقوى من الكلوربرومازين بستة مرات ولكن سميته اكثر ، يستعمل لعلاج الاضطرابات النفسوجسمانية والذهان والهيجان والقلق والقيء والغثيان وقد يسبب اضطراب الرؤية ، اعراض باركنسونية جفاف الفم ، تشنج الرقبة ، واحتقان الانف . حضر للاستخدام عن طريق الفم والعضل يعطى بجرعة 4-8 ملغم ثلاث مرات يوميا عن طريق الفم و 5-10 ملغم عن طريق العضل لغاية 15 ملغم في اليوم .

بيرفينازين

بروكلوربيرازين prochlorperazine :

يستخدم في علاج الفصام والاضطرابات السلوكية والسوداوية والهوس الحاد والهياج الشديد وزيادة التنبيه الحسي الحركي . حضر الدواء على شكل حبوب 10 و25 ملغم وتحاميل 5 ملغم وامبولات 25 ملغم / مل .

بروكلوربيرازين

فلوفينازين fluphenazine :

يستخدم في الفصام الحاد والمزمن والقلق والاضطرابات السلوكية ، حضر الفلوفينازين على شكل حبوب 5ر0 ، 1 ، 5ر2 ملغم وشراب 5ر2 ملغم / 5 مل ، يعطى بجرعة دوائية 2-10 ملغم مقسمة على 3-4 جرعات يومياً وحضر الدواء على شكل فلوفينازين ديكانويت لحالات الهيجان الشديد والهوس والسلوك العدواني والاجرامي والتخريبي وايذاء النفس ،الدواء محضر على شكل امبولات 25 ملغم /مل للحقن العضلي ويعطى 5ر12 – 25 ملغم في العضل يعاد حقنه عند الحاجة كل 4-6 ساعات .

فلوفينازين

مركبات الثايوزانثين

وتضم مركب كلوربروثكسين chlorprothixene والثايوثكسين thiothixene وهما مشابهين للفينوثيازينات تركيبيا ودوائيا .

ان الثايوثكسين الذي يحتوي على سلسلة البيرازين الجانبية أكثر فعالية من الكلوربروثكسين الذي يحتوي سلسلة أليفاتية ، يعطى الكلوروبروثكسين لتأثيره المهدئ ولعلاج التصرفات الشرسة والتهيج والاضطرابات النفسوجسمانية ويتميز انه لا يحدث حساسية للضوء او اصطباغات جلديه مثل الكلوربرومازين . حضر الكلوربروثكسين على شكل حبوب 10 و100 ملغم ، وشراب يحتوي 20 ملغم /مل ، وللحقن كمحلول يحتوي 5ر12 ملغم / مل. فيما حضر الثايوثكسين على شكل كبسول 1 و20 ملغم / مل ، على شكل شراب يحتوي 5

ملغم/مل وحضر على شكل فيالات للحقن.الاعراض الجانبية لمركبات الثايوزانثين تتضمن النعاس وجفاف الفم.

ثايوثكسين   كلوربروثكسين

مركبات البيوتروفينون :

اكتشفها العالم البلجيكي جاسن وهو يبحث عن مسكنات ألم مركزية يعتبر الهالوبريدول من مضادات الذهان القويه وليس له تأثير مضاد للادرينالين او الكولين لكن له تأثير غالق لمستقبلات الدوبامين D2 ويحدث الباركنسونية الثانوية بتحفيزه للجهاز خارج الهرمي ولذا ينصح عند المعالجة به ان يعطى مع مضادات الكولين.

هالوبريدول

يستخدم الهالوبريدول لعلاج حالات الذهان الحادة والهذيان والهلوسة والاضطرابات النفسوجسمانية . يسبب هبوط الضغط ويختلف عن الكلوربرومازين انه يحدث الارق بدل النوم. ويحدث اضطرابات حسية تتضمن الخدر والتنمل . يوصف بجرعة 10-30 ملغم يوميا لحالات التهيج الشديد ويعطى بالعضل وبالامكان تكراره بعد 6 ساعات اما في الحالات المعتدلة فيعطى بجرعة 3-10ملغم مرتين يوميا صباحا وظهرا ويتحاشى اعطائه مساءا لانه يحدث الارق . أن دروبريدول droperidol يشبه الهالوبريدول لكنه يحدث فعلا أسرع من الهالوبريدول ويعطى غالبا مع المسكن المركزي فنتانيل fentanyl لإحداث التسكين الجراحي تحت الأسم التجاري انوفار Innovar .

دروبريدول

مضادات الذهان اللانمطية atypical antipsychotics

هذه الادوية غالقة لمستقبلات السيروتين $5\text{-}HT_2$ فضلا عن مستقبلات الدوبامين D2 ، وبعضها مثل اربيبرازول يعمل شاد جزئي لبعض مستقبلات D2 اي انه يحفز مستقبلات D2 في اجزاء من الدماغ ويغلق مستقبلات D2 في اجزاء اخرى اعتمادا على موقع تلك المستقبلات في الدماغ وتركيز الدواء في الجملة العصبية . كما لوحظ ان كل من رسبيريدون ، كلوزابين ، اولنزابين يغلقون مستقبلات الادرينالين α1 ،α2 بدرجات متفاوتة .

كلوزابين clozapine

الكلوزابين فعالا في علاج بعض حالات الذهان التي لا تستجيب لمضادات الذهان النمطية غير انه يحدث agranulocytosis بشكل قد يكون مميتا مما حد في استخدامه كما ان من ايجابيات الدواء انه يحدث اعراض جانبية على الجهاز خارج الهرمي (الباركنسونية الثانوية) بنسبة قليلة ان فعله المضاد للكولين ليس قويا غير ان له فعلا مضاد للادرينالين والسيروتونين والهستامين . لوحظ ان 80% من الجرعة المعطاة فميا تطرح كمؤيضات في البول والبراز بعمر نصف مقداره 12 ساعة ، ان تأثيره على كريات الدم البيض وربما احداثه للاختلاجات الصرعية في الجرع العالية وزيادته للوزن واحداثه لتهاب عضل القلب وافراز اللعاب ليلا قلل من استخدامه، اولانزبين وكويتانبين ورزبريدون وزبراسيدون لا يحدثون الباركنسونية الثانوية .

اولنزابين رسبيريدون اربيبرازول كلوزابين

علاج امراض الانحطاطيه او الانتكاسيه العصبيه

Tratment of neurodegenerative diseases

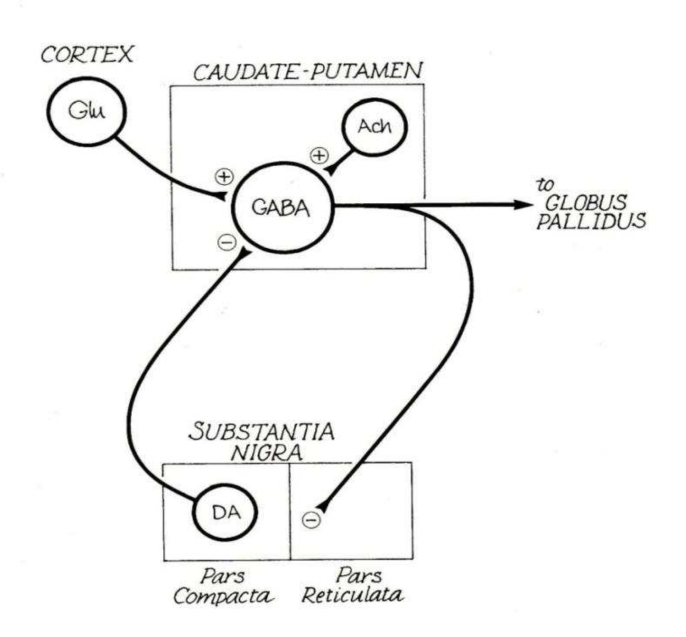
Treatment of Parkinson disease علاج مرض الباركنسون

تعتمد السيطرة على الحركة الواعية في عموم اللبائن على تراكيب متعددة في الجهاز العصبي اولها القشرة الحركية ومن ثم مجموعة من التراكيب تحت القشرة تسمى النوى القاعدية basal ganglia ، ان اصابة هذه النوى يؤدي الى فقدان السيطرة على الحركات الواعية .

تتكون النوى القاعدية من تراكيب عدة منها اللحاء putamen - النواة المذنبة caudate nucleus (التركيب الذي يسمى فسلجيا بالجسم المخطط striatum) والجسم الشاحب globus pallidus (pallidum)، ان كل من اللحاء والنواة المذنبة تركيبين منفصلين في البشر ومرتبطين في اللبائن و يعدان وحدة وظيفية واحدة . ويرتبط بالنوى القاعدية اثنان من نوى جذع الدماغ هما المادة السوداء substantia nigra وماتحت المهاد subthalamus . ان الطرق الرئيسية لارتباطات النوى القاعدية تتضمن :

ان كل أجزاء القشرة الجديدة ترتبط عصبيا بالجسم المخطط stratum ، ويرتبط الجسم المخطط عصبيا أيضا بالجسم الشاحب globus pallidus ، كما ويتصل الجسم الشاحب بالمهاد thalamus . وهذه الترابطات تعود الى القشرة الحركية أي ان التوصيل العصبي ياتي من القشرة الى النوى القاعدية ويعود الى القشرة . وهناك دائرتي تغذية عكسية مهمة في وظائف النوى القاعدية . احدى هذه الدوائر هي الدائره التي تربط القطعة الخارجية للجسم الشاحب بالقطعة الداخلية له عن طريق نواة ماتحت المهاد subthalamic nucleus . وان تلف نوى ماتحت المهاد يحدث فرط الحركة hyperkinetic . الدائرة الثانية تأتي من المادة السوداء الى اللحاء – النواة المذنبة (coudate – putamen) والتي تسمى طريق (المادة السوداء – الجسم المخطط) Nigrostriatal وهذه الدائرة هي المعنية في مرض الباركنسون ، حيث ان (اللحاء – النواة المذنبة) تحوي عدد من النواقل العصبية النورادرينالين (NA) والسيروتونين (5 HT) ، حامض الكلوتاميك (GLU) ، حامض الكاما امينو بيوترك (GABA) ، الدوبامين (DA) ، والاستيل كولين (Ach) . يشار الى ان هناك علاقة بين الدوبامين والاستيل كولين وحامض الكاما امينو بيوترك . المسلك العصبي الخارج من (اللحاء – النواة المذنبة) والذي يتضمن الياف عصبيه تذهب الى المادة السوداء هو مسلك يعمل بناقل حامض الكاما امينوبيوتريك (GABA) ويعتقد ان فعالية هذا المسلك مسيطر عليها بالاعصاب العاملة بالاستيل كولين

وهناك مسلك من (اللحاء- النواة المذنبة) الى المادة السوداء وهو مسلك اثباطي يعمل بالدوبامين (شكل رقم 14) . ان الوظيفة الطبيعية للحاء- النواة المذنبة يعتمد على التوازن بين هذه النواقل وبشكل رئيسي على التوازن بين الدوبامين والاستيل كولين الذي يحدث كل منهما تأثيرا اثباطيا على افراز الاخر . ان زيادة الدوبامين تؤدي الى زيادة الحركة وان زيادة الاستيل كولين تؤدي الى تحدد الحركة .



شكل رقم 14: رسم تخطيطي يمثل التداخل والتوازن بين النواقل العصبيه في العقد القاعديه basal ganglia

وان مرض الباركنسون يحصل للاسباب التالية : تحطم الاعصاب الدوبامينية او نقص في كثافة او افراز الدوبامين او فرط نشاط الاستيل كولين Ach او نقص مستوى الوسيط ناقل حامض الكاما امينو بيوترك GABA . يتميز مرض الباركنسون بالارتعاش او رجفان الاطراف tremor وخاصة الاصابع ، صلابة او صمل عضلي muscle rigidity عسر الحركة akinesia خاصة مع بداية الحركة وميل الرأس نحو الامام وتكون الخطى قصيرة .

يعالج الباركنسون بمجموعة من الادوية من الممكن تصنيفها على الشكل التالي :

1- الادوية المعوضة للدوبامين dopamine replacement drugs
2- الادوية المانعة لايض الدوبامين dopamine metabolism inhibitors
3- الادوية الشادة لمستقبلات الدوبامين dopamine receptors agonists
4- الادوية المضادة للكولين anti cholinergic drugs

1- الادوية المعوضة للدوبامين :

- **ليفودوبا L- Dopa**

عندما اكتشف ان مرض الباركنسون يصاحبه نقص في الدوبامين في (اللحاء- النواة المذنبة) فان التركيز قد جرى على تعويض الدوبامين . الدوبامين لا يعبر حاجز الدم – الدماغ ولكن طليعته precursor الليفودوبا (3 ، 4- داي هايدروكسي فنيل النين) يعبر حاجز الدم – الدماغ حيث يتحول الى دوبامين بواسطة انزيم الدوبا ديكاربوكسليز ولكن من نقاط الضعف في هذا الدواء .

ليفودوبا

- انه لا يعوض الاعصاب الدوبامينية المفقودة ولكنه يزيد في أنتاج الاعصاب الحية من الدوبامين، لذا ولقصر عمر النصف الدواء فانه يجب ان يعطى عدة مرات في اليوم .
- ان فترة أزالته للأعراض او المعاناة قصيرة والدراسات تشير الى ان الأعصاب الدوبامينية يستمر انحطاطها في المادة السوداء حتى مع العلاج بالليفادوبا .
- فضلا من الاعراض الجانبية المركزية الناجمة عن ارتفاع منسوب الدوبامين في كل اجزاء الجهاز العصبي المركزي (مثلا يحدث الغثيان نتيجة تأثيره على منطقة القداح المتقبل الكيمياوي chemoreceptor trigger zone) ، فان تحول الليفودوبا خارج الجهاز العصبي المركزي الى دوبامين مسؤول عن احداث العديد من الاعراض الجانبية خصوصا القلبية الوعائية نتيجة تأثيره على مستقبلات الدوبامين ومستقبلات B1 الادرينالية . فضلا عن ان مجموعة من التأثيرات الاخرى الناجمة عن فرط الحساسية للدوبامين قد تحصل ايضا مثل فرط الحركة والتغيرات النفسية (القلق ، الذهان)، تحضر الليفادوبا على شكل اقراص 500 ملغم وتعطى 500 ملغم يوميا تزاد تدريجيا حتى تصل الى 3000-4000 غم يوميا .

تؤيض الليفودوبا الى دوبامين ثم بواسطة MAO الى داي اوكسي فنيل حامض الخليك DOPAC الذي يؤيض بواسطة COMT الى 3- ميثوكسي -4-هيدروكسي فنيل حامض الخليك ويطرح عن طريق البول .

التأثيرات الجانبية

تغيرات حركية ربما يظهر على 60% من المعالجين منها اهتزاز الرأس ، التواء العنق ، رجفان الشفاه واللسان، والرجفان العام وربما حركات رقصية يرفقها اعياء نفسي ، واختلاجات ذهنية واضطراب سلوكي. الاضطرابات الهضمية تشمل الغثيان والقيء ويفضل اعطاء الدواء بعد الطعام . يحدث للمعالجين هبوط ضغط شرياني انتصابي ولانظامية القلب ورجفان بطيني ، وقد تحدث ظاهرة الفتح والغلق on-off phenomena مع العلاج بالليفودوبا حيث تتناقص فعاليته تدريجيا وتحدث تبدلات سريعة في تيار التأثير العلاجي وتزداد حالة المريض سوءا وتتفاقم اعراضه ويدوم ذلك عدة ساعات ومن الممكن ان تحدث الظاهرة عدة مرات في اليوم وتعالج هذه الظاهرة بعدة اساليب منها زيادة الجرعة ، اعطاء المضادات الكولينية بدل الليفودوبا ، اعطاء البروموكرتين مع الليفودوبا او اعطاء الليفودوبا مع الكاربيدوبا او اعطاء الليفودوبا مع مثبطات MAO المركزي في النوى القاعدية مثل سلجلين seligelline .

لاتعطي الليفادوبا لمرضى القرحة الهضمية وهبوط الضغط الشرياني ولا نظامية القلب وامراض القلب الاختناقية مثل احتشاء العضلة القلبية والامراض النفسية خصوصا الذهان وكذلك لا يعطي لمرضى الكلوكوما (الزرق).

الليفادوبا تتداخل دوائيا مع مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة والادوية الشادة للجهاز العصبي الودي وبعض المخدرات العامة مثل سايكلوبروبان حيث يحفز تأثيره المحدث للانظامية القلب ، الليلفادوبا مع مثبطات الاوكسيديز احادي الامين MAO يؤدي الى ارتفاع الضغط الشرياني .

- **كاربيدوبا carbidopa**

عندما تعطى جرعة الليفودوبا فان 90% منها تؤيض خارج الجهاز العصبي المركزي الى دوبامين واقل من 5% تدخل الجهاز العصبي المركزي . ان كمية الليفودوبا التي تبقى خارج الجهاز العصبي المركزي (لتحولها الى الدوبامين) تكون مسؤولة عن اغلب الاعراض الجانبية . الكاربيدوبا هو دواء مثبط لانزيم الديكاربوكسليز المحيطي والذي يمنع تحول الليفودوبا الى دوبامين محيطيا كما ان الكاربيدوبا لا يعبر حاجز الدم – الدماغ وليس له تاثير على الجهاز العصبي المركزي . لذا فعندما يمزج الكاربيدوبا مع الليفودبا فان جرعة الليفودوبا المطلوبة لاحداث التأثير تقل كثيرا ،وقد تم تحضير عدة مستحضرات تضم كاربيدوبا / ليفودوبا بنسبة 10/1 (100 ملغم ليفودوبا + 10 ملغم كاربيديا) . ليعطى 1-4 اقراص يوميا .

2-الادوية المثبطة لأيض الدوبامين

يعرف ان هناك نوعين من انزيم الاوكسيديز احادي الامين MAO هما MAO_A وهذا الانزيم يوجد محيطيا خارج الجهاز العصبي المركزي وهو يؤيض الدوبامين ، النورادرينالين ، السيروتونين ، والنوع الثاني هو MAO_B ويوجد هذا الانزيم في الجهاز العصبي المركزي خصوصا النوى القاعدية خاصة الجسم المخطط حيث يقوم بتأييض الدوبامين الى داي اوكسي فنيل حامض الخليك DOPAC .

سلجلين selegiline

هذا الدواء يثبط انزيم MAO_B بشكل خاص دون ان يثبط MAO_A لذا فانه يزيد من منسوب الدوبامين في الدماغ وينشط عمل الليفودوبا وعندما يعطون معاً فان السلجلين يقلل الجرعة المطلوبة للتأثير الدوائي لليفودوبا ، وبالجرع العلاجية فان السلجلين له تأثيرا رافعا لضغط الدم قليلا ولكن برفع جرعته فأنه وقد يحدث ازمة ارتفاع الضغط (ارتفاع ضغط صاعق) hypertensive crises ، جرعة السلجلين هي 5-10 ملغم يوميا .

سلجلين

3-الادوية الشادة لمستقبلات الدوبامين

وتضم دوائين قديمين هما البروموكربتين bromocriptine وبيركلايد pergolide ودوائين جديدين هما روبينيرول ropinirol وبراميبكسول pramipexole وهذه الادوية ذات فائدة كبيرة للمرضى الذين يعانون من تذبذب حركي وصمل عضلي

بروموكربتين bromocriptine وبيركلايد pergolide

وهما من مشتقات الاركوت ergot derivative ، محاكية لعمل الدوبامين (شادات لمستقبلات الدوبامين) حيث يوجد خمسة مستقبلات للدوبامين في الجسم D1-D5 وما يعنينا في مرض الباركنسون هو D2 الذي يتواجد في النوى القاعدية ، ويعد البيركلان اكثر فعالية من البروموكربتين ، الجرع المعطاة منهم يجب ان تزداد تدريجيا على فترة 2-3أسابيع، اعراضهم الجانبية تحدد كثيرا من استخداماتهم حيث يعطي البروموكربتين بجرعة 5ر2 ملغم يوميا تزداد تدريجيا ويعطى البيروكلايد بجرعة 75ر0 ملغم يوميا تزداد تدريجيا .

بروموكربتين بيركلايد

تحدث هذه الادويه نفس الأعراض الجانبيه الليفودوبا ولكن هبوط الضغط الانتصابي orthostatic hypotension والتغيرات النفسية أكثر ، كما ان لهذه الادوية تأثيرات قلبية ويحذر اعطاءها في امراض القلب الاختناقية . يتميز البيركلايد عن البروموكرتين انه أطول فعلا وأقل احداثا لظاهرة الفتح والاغلاق .

روبينيرول ropinirole وبراميبكسول pramipexole هما مركبين ليسا من مشتقات الاركوت ، لهما القدرة على ازالة المعاناة الحركية سواء في المرضى الذين يتعاطون او الذين لا يتعاطون الليفودوبا ، هذين الدوائين المحاكيين لفعل الدوبامين (شادين للمستقبلات agonists) يؤخران الحاجة الى الليفودوبا كعلاج أولي للباركنسون كما انهما يقللان الجرعة المطلوبة من الليفودوبا عند أستخدامها . وبخلاف المشتقات الاركوتية فانهما لا يحدثان الغثيان والهلوسة والأرق والدوار والامساك وانخفاض الضغط الانتصابي . لوحظ ان السمتدين يقلل من طرح البراميبكسول كما ان المضادات الحيوية من نوع الكوينولينات تمنع أيضه وتزيد من تركم الدواء .

روبينيرول براميبكسول

4-الادوية المحفزة لتحرر الدوبامين

الأمانتادين Amantadine : حضر كدواء مضاد للفايروسات فظهر انه يفيد مرضى الباركنسون عن طريق الصدفة ، وان آلية عمله في مرض الباركنسون تتضمن انه يزيد افراز الدوبامين من الاعصاب الدوبامينية السليمة في مسلك المادة السوداء – الجسم المخطط ويقلل من اعادة أخذ re-uptake الدوبامين .

الامانتادين بمفرده اقل فعالية من الليفودوبا لكنه أكثر فعالية من مضادات الكولين . الأمانتادين يمتص بشكل جيد عن طريق الجهاز الهضمي ويطرح غير متأيض في البول ، ومن اعراضه الجانبية القليلة الحدوث الارق والهلوسة . ويحدث التحمل للجرع العلاجية للأمانتادين بعد 6-8 أسابيع من العلاج .

NH2

امانتادين

5-الادوية المضادة للكولين

ان مرض الباركنسون يتميز باختلال التوازن بين الأستيل كولين / الدوبامين ، وان قلة افراز الدوبامين يصاحبه زيادة في افراز الاستيل كولين، وتحسن المضادات الكولينية الرجفان او الارتعاش وبدرجة اقل الصمل او الصلابة العضلية .

واهم المضادات الكولينية التي تستخدم في علاج مرض الباركنسون هي الأتروبين ، بنزوتروبين benzotropine ، تراي هكسيفنديل trihexyphendyl وببردين biperden .

المضادات الكولينية ليست فعالة كفعالية الليفودوبا او البروموكرتين وتستخدم لتأثيرها المضاف في اي مرحلة من مراحل المرض وتمتاز هذه الادوية بالاعراض الجانبية لمضادات الكولين التي تم التطرق اليها في شرح الجهاز العصبي اللاودي .

OH N
HO N
O N

ببردين تراي هكسيفنديل بنزوتروبين

علاج داء الرقاص Treatment of Huntington's chorea

يتميز هذا الداء بحركات رقصية وعته عادة يبدأ في مرحلة الطفولة . يبدو ان المرض يحصل بسبب اختلال التوزان بين الدوبامين – الاستيل كولين- حامض الكاما امينو نيوتريك (Ach -DA- GABA) وربما نواقل عصبية اخرى في النوى القاعدية ، اشارت الدراسات الى ان هناك فرط نشاط للاعصاب الدوبامينية في المسالك (النواة السوداء – الجسم المخطط) nigrosrriatal ربما بسبب زيادة حساسية مستقبلات الدوبامين ماقبل الاشتباك العصبي او نقص النواقل العصبية التي تعارض فعل الدوبامين ، حيث ان الادوية التي تقلل الفعل لدوبامين اما باحداث نضوب depletion للأمينات الدماغية (مثل الرزربين وتترابينازين) reserpine , terabenazine او بغلق مستقبلات الدوبامين (مثل الفينوثيازين وبيوتريفينون phenothiazines , butyrophenones تزيل أعراض داء الرقاص اما الادوية التي تزيد النشاط الدوباميني مثل الليفودوبا فانها تؤدي الى تعاظم الداء .

تترابينازين

رزربين

كما ان تركيز كل من حامض الكاما امينو بيوتريك GABA وانزيم ازالة كاربوكسيل حامض الكلوتاميك يقل في النوى القاعدية في داء الرقاص كما ان هناك نقص في انزيم الكولين استيل ترانسفرير الانزيم المسؤول عن تصنيع الاستيل كولين . لذا فان علاج المرض يتضمن:

- تنشيط فعل ناقل حامض الكاما امينو بيوتريك GABA
- تنشيط الفعل الكوليني
- اثباط الفعل الدوباميني

ينشط فعل حامض الكاما امينو بيتريك باعطاء مركبات البنزوديازبينات والباربجيوريت، كما ينشط الفعل الكوليني بمثبطات انزيم الكولين استريز المعكوسة الفعل والتي وصفت في اماكن اخرى من هذا الكتاب، كما يثبط النقل الدوباميني باستخدام الرزربين reserpine الذي يؤدي الى نضوب الدوبامين في الدماغ . ان تترابينازين tetrabenazine الذي يؤدي الى نضوب الدوبامين أيضا واعراضه الجانبيه أقل من الرزربين ، كما ان العلاج بغالقات مستقبلات الدوبامين بعد الاشتباك العصبي مثل مركبات الفينوثيازين و البيوتريفينون مفيدة في التخفيف من الحركات غير الاعتيادية حيث يعطى هالوبريدول haloperidol بجرعة

اولية 1 ملغم مرتين يومين وتزاد كل 4 ايام . كما يستخدم بيرفينازين perphenazine بجرعة يومية حتى 20 ملغم و يستخدم اولنزابين olanzapine من 10-30 ملغم يوميا لنفس الغرض .

الأدوية المستخدمة في علاج مرض الزهايمر drug used in Alzheimer disease

ليس هناك ادوية توقف او تغير من انحطاط او تنكس الاعصاب في مرض الزهايمر يلاحظ ثلاث تغييرات امراضية عديده في مرض الزهايمر ولكن ما يركز عليه هو فقدان اعصاب القشرة المخية خصوصا الاعصاب الكولينية لذا فان العلاج يتركز على زيادة النقل الكوليني او ازالة تأثير فرط التحفيز لحامض الكلوتاميك .

الادويه المستخدمه في العلاج :

1- مثبطات انزيم الاستيل كولين استريز

العديد من الدراسات ربطت العته في مرض الزهايمر مع النقل الكوليني في القشرة الدماغية لذا فان اثباط انزيم الاستيل كولين استريز يؤدي الى منع تأييض الاستيل كولين المفرز من الاعصاب السليمة وبالتالي زيادة فعله ، الدونيبزيل donepezil ، كالنتامين galantamine وريفاستكمين rivastigmine وتاكرين tacrine حضرت كمثبطات لانزيم الأستيل كولين استريز للاستخدام في مرض الزهايمر وماعدا الكالنتامين الذي يعد مثبط تنافسي فان البقية هي مثبطات غير تنافسية مع بعض الخصوصية لاثباط انزيم الأستيل كولين استريز المركزي مقارنة بالمحيطي .

تاكرين كالنتامين دونيبزيل

2- مضادات ناقل حامض الكلوتاميك

ان فرط تحفيز مستقبلات حامض الكلوتاميك خصوصا مستقبل NMDA يؤدي الى فرط تهيج الاعصاب وافترض ان هذه الآلية ربما تؤدي الى تنكس العصب neurodegeneration ، لذا فان مضادات ناقل NMDA لحامض الكلوتاميك تعد واقية للعصب ويمنع اختناق وكلم الاعصاب وموتها

3- ميمانتين memantine

وهو من مشتقات الداي مثيل أدمانتان يعمل كمثبط غير تنافسي لمستقبلات NMDA ولوحظ انه يمنع او يبطئ فقدان الذاكرة في كل من فقدان الذاكرة المقترن بالامراض الوعائية او المقترن بمرض الزهايمر وهو دواء من السهل تحمله واعراضه الجانبية قليلة ومنها الاختلاط الذهني وعدم الارتياح .

NH_2

ميمانتين

مضادات الصرع ، مضادات الاختلاجات

Anti epileptic , anti-seizure , anticonvulsants

الصرع هو أحد اضطرابات الجهاز العصبي المركزي ويأتي على شكل نوبات مفاجئة متكررة ويتميز بفقدان الوعي تليه مرحلة من التشنجات والاختلاجات العضلية .

تم عند الحديث عن المنومات ومضادات القلق التطرق الى حامض الكاما امينوبيوتريك GABA كناقل اثباطي متغلب في الجهاز العصبي المركزي وتم التطرق الى أنواع المستقبلات المركزية لهذا الناقل . يبدأ صنع حامض الكاما امينوبيوتريك من حامض الكلوتاميك الأميني وبواسطة انزيم ازاحة الكاربوكسيل من حامض الكلوتاميك glutamic acide decarboxylase. يتأيض ناقل الكاما أمينوبيوترك في الاشتباك العصبي بعدة طرق أهمها تحوله الى سكسنسيل سمي ألدهايد بواسطة كابا ترانسامنيز GABA- transaminase . وقد لوحظ ان قلة GABA الذي يعمل كناقل اثباطي اما بسبب وراثي او بسبب آفة مرضية genetic or postpathological او زيادة الكلوتاميت الذي يعمل كناقل محفز في الجهاز العصبي المركزي يؤهب لحدوث الصرع والاختلاجات . وان زيادة نشاط ناقل الكاما أمينو بيوترك او قلة نشاط ناقل الكلوتاميت يؤدي الى رفع العتبة الصرعية epileptic threshold ، لذا فان الحالة السوية هي عبارة عن توازن فسلجي بين ناقلي الكلوتاميت glutamate وحامض الكاما امينو بيوتريك GABA. وان اي دواء يقلل نشاط GABA

3- مثل بكيوكيولين bicucullin ، بكروتوكسين picrotoxine حامض ميركابتو بروبيرنيك mercaptopropionic يؤدي الى حدوث النوبات الصرعية .

انواع الصرع

1- الصرع العام أ – الصرع الصغير petit mal (absence)

ب – الصرع الكبير grandmal (tonic clonic)

2- الصرع الجزئي أ– الجزئي البسيط (البؤري،القشري) (focal cortical simple partial

ب- الجزئي المعقد (complex partial) , psychomotor,temporal lobe

3- الحالة الصرعية status epilepticus

الادوية المستخدمة لعلاج الصرع :

الادوية المستخدمة لعلاج الصرع الصغير بناءاً على الاهمية

أ- الايثوسكسمايد ethosuximide

ب- صوديوم فالبرويت Na-valproate

جـ- كلونازيبام clonazepam

الادوية المستخدمة للصرع الكبير الجزئي بناءا على الاهمية

أ- فينيوتين phenytoin

ب- كاربامازبين carbamazepine

جـ- فينوباربيتال Phenobarbital

د- بريميدون primidone

الادوية المستخدمة لعلاج الحالة الصرعية

أ- ديازيبام diazepam

ب- ثايوبنتال thiopental

جـ- فينيتوين phenytoin

د- فينوباربيتال Phenobarbital

آلية عمل مضادات الصرع

تؤدي الأدويه المضاده للصرع فعلها من خلال الآليات التاليه :

1- تنشيط فعل ناقل حامض الكاما أمينوبيوتريك كناقل عصبي اثباطي متغلب في الجهاز العصبي المركزي اما باعطاء الادوية الشادة agonist لهذا النقل او باعطاء الأدوية المثبطة لأيضة في الاشتباك العصبي synaps

2- اثباط فعالية ناقل الكلوتاميت كناقل عصبي محفز excitatory في الجهاز العصبي المركزي

3- الغلق المباشر لأقنية الصوديوم او الكالسيوم في غشاء الخلية العصبية .

التصنيف الكيمياوي لمضادات الصرع

1- مركبات الباربجيوريت barbiturates وتضم : فينوباربيتال Phenobarbital ، ميفوباربيتال mephobarbital ، بريميدون primidone

2- مركبات الهايدانتوين hydantoins وتضم : الفينيتوين phenytion ، مفينتوين mephenytoin ، ايثاتوين Ethotoin

3- مركبات السكسينمايد succinimides وتضم : ايثوسكسمايد ethosuximide ، مثسكسمايد methsuximide ، فنسكسمايد phensuximide

4- مركبات اوكسازوليدين دايون oxazolidinediones وتضم : تراي مثيل ايون trimethadione ، براميثادايون paramethadione

5- مركبات البنزوديازبينات benzodiazepines وتضم : كلونازيبام clonazepam ، ديازيبام diazepam ، لورازيبام lorazepam ، كلورازيبيت clorazepate

6- الادوية المضادة للصرع الاخرى mescelianeous وتضم

لاموترجين lamotrigine ، تياكابين tiagabine ، فيلباميت felbamate ، زوينسمايد zonisamide ، لبفتايراسيتام levetiracetam ، كاربامازين carbamazepine ، حامض الفالبرويك valproic acide

، اسيتازولمايد acetazolamide ، كابابنتين gabapentin ، توبيرميت topiramate ، فيكاباترين vigabatrin

مركبات هايدانتوين hydantoins : وتضم الفينيتوين ، ومفينيتوين وايثانتوين واهمها الفنيتيوين :

الفنيتوين phenytoin

وهو مركب داي فنيل هايدانتوين فعال في اثباط التوترات الارتجاجية tonic- clonic والصرع الجزئي وهو دواء الأختيار الأول للعلاج الابتدائي للصرع خصوصا في البالغين .

ان الفنيتوين يغلق قنوات الصوديوم المحكومة بالشحنة voltage gated Na channels بالأرتباط الاختياري مع القنوات بحالتها غير الفعالة لذا لا يحصل ازالة استقطاب ولايدخل العصب في جهد الفعل كما ان الفنيتوين في التراكيز العالية يغلق ايضا قنوات الكالسيوم المحكومة بالشحنة voltage gated Ca channels ويتداخل مع افراز نواقل الأمينات الأحادية monoaminergic العصبية .

الفنيتوين يعد مثبط للجهاز العصبي المركزي ويمنع تجمع التهيجات غير الطبيعية في الدماغ يستخدم بفعالية في جميع انواع الصرع الجزئي (البسيط والمعقد) والصرع الكبير التوتري الارتجاجي tonic clonic وعلاج الحالة الصرعية وهو غير فعال في علاج الصرع الصغير.

أعراضه الجانبية تتضمن تهيج الجهاز الهضمي لذا يجب اعطاءه مع الوجبات الغذائية ، يحدث الترنخ ، وفعاليات فرط الحساسية متضمنة متلازمة ستيفن جونسن Stevens-Johnson syndrome وداء الذئب الاحمراري ويجب ايقافه عند حصول فرط تنسج اللثة gingival hyperplasia ونمو الشعر (المشعرانية) hirsuitism وزيادة تكاثر الكولاجين ونمو العظام والتهاب الكبد ووهط جهاز الدوران، وتثبيط الجهاز العصبي المركزي مع الحقن الوريدي ، وفقر دم نقص حامض الفوليك الذي يتميز بكونه فقر دم كبير الخلايا ، والكساح ولين العظام نتيجة نقص فيتامين D3 والكالسيوم ، ونقص الغدة الدرقية ، ان جميع هذه الاعراض قد سجلت مع استخدام الفينيتوين .

ان زيادة مستوى الفنيتوين في الدم يحصل عند اعطائه بشكل متزامن مع الكلورمفنيكول والسمتدين والداي كيمارول ، وداي سلفرام وبعض السلفناميدات نتيجة اثباط أيض الفنيتوين ، يحدث الفنيتوين تشوهات جينية حيث ان له تأثير ماسخ teratognic للاجنه .

ايثتوين مفيتوين فينيتوين

حضر الدواء على شكل حبوب 50 ،100 ملغم وشراب للاطفال 30ملغم / 5 مل وتحاميل 100 ملغم وفيالات 100 ملغم / 2 مل الجرعة 4-7 ملغم / كغم تقسم الى ثلاث جرعات ، التركيز العلاجي الفعال 10-20 نانوغرام /مل وتظهر تأثيراته السامة عند وصول تركيزه في البلازما الى 25-40 نانوغرام / مل . الدواء بعد اعطائه على شكل ملح صوديوم يمتص جزئيا من المعدة ويكون امتصاصه بطيئا من الامعاء ، وهو من الأدوية الواسعة الارتباط ببروتينات البلازما 90% ، يتأيض بالتحلل المائي والاقتران بحامض الكلوكورونك وينطرح ببطئ عن طريق الكلية .

مركبات البنزوديازبينات Benzodiazepines

العديد من مركبات البنزوديازبينات يمتلك فعالية مضادة للصرع . الكلونازيبام والكلوروزيبيت يستخدمان للعلاج طويل الامد ويستخدم الديازيبام واللوارازيبام لعلاج الحالة الصرعية . الديازيبام يعطى وريديا ودخوله للدماغ سريعا وبالامكان اعطائه عن طريق المستقيم في الصرع الحراري في الاطفال ، فيما تعطي جرعة اللورازيبام سيطرة اطول امد على الحالة الصرعية. الكلونازيبام يستخدم في علاج الحالات المقاومة للصرع الصغير والصرع العضلي الرمعي myoclonic .

تعد مركبات البزوديازبينات من اكثر الادوية أمانا بين مضادات الصرع وربما يحدث النعاس والترنخ مع الجرع العالية منها ، وقد يحدث الاثباط التنفسي او القلبي مع الجرع الوريدية العالية.

لورازيبام كلوروزيبيت كلونازيبام ديازيبام

الديازيبام يعطى للبالغين بمعدل 2ر0 ملغم / كغم من وزن الجسم (5- 10 ملغم) بالوريد ولا يمزج مع دواء اخر وكحد اقصى لا ينبغي ان تتجاوز الجرعة 50 ملغم /يوم . اللورازيبام يعطى بجرعة 1ر0 ملغم /كغم وكحد

اقصى لا ينبغي ان تتجاوز الجرعة 10 ملغم /يوم . الكلونازيبام يعطى بجرعة 5ر0 -1 ملغم بالوريد على ان لا تتجاوز الجرعة 10 ملغم / يوم .

مشتقات السكينمايد succinimide derivatives

وتشمل فنسكسيمايد phensuxemide و ايثوسكسيمايد ethosuxemide وميثوسكسمايد methosuxemide ويعد الايثوسكسمايد اهمها في علاج الصرع الصغير . آلية عمله تتضمن منع تجمع جهود الفعل غير الطبيعية بغلق أقنية الكالسيوم .

ميثوسكسمايد فينوسكسمايد ايثوسكسمايد

حضر الدواء على شكل كبسولات 250 ملغم وللاطفال على شكل شراب يحتوي 250 ملغم /مل يعطى الدواء بجرعة 10-20 ملغم / كغم من وزن الجسم ، 250-1000 ملغم /يوميا على شكل جرعتين . يمتص الايثوسكسمايد بشكل جيد عند اعطائه فميا ولا يرتبط ببروتينات البلازما وتطرح منه 25% بشكل غير متأيض في البول و75 % تؤيض بالجهاز المايكروسومي في الكبد ، التركيز العلاجي للايثوسكسيمايد 40-100 نانوغرام / مل .

الاعراض الجانبية للدواء : تشمل تهيج الجهاز الهضمي وغثيان وقئ وآلام معدية شرسوفية ودوار وفقدان الشهية وصداع وربما يحصل هرش جلدي وقلة كريات الدم البيض وما يشبه أعراض داء الذئب الاحمراري . لذا فأن متابعة صورة الدم ضرورية أثناء العلاج . وعموماً يعد ايثوسكيمايد وصوديوم فالبرويت الخط الأول في علاج الصرع الصغير .

مركبات اوكسازوليدين دايون Oxazolidinc diones

وتضم تراي ميثادايون trimethadione وباراميثادايون paramethadione ويعد التراي ميثادايون اهمها :

تراي ميثادايون trimethadione :

يستخدم التراي ميثادايون لعلاج الصرع الصغير خصوصا في المرضى الذين لا يستجيبون للأدوية الاخرى ، حضر الدواء على شكل كبسولات تحوي 150 و300 ملغم . امتصاصه بطئ ويحتاج عدة ايام ليصل الى استقرار التركيز ، والتركيز العلاجي (700 نانوغرام/مل) . يؤيض في الكبد بازالة المثيل متحولا الى 5-5 داي مثيل اوكسازوليدين 2-4 دايون . بطئ في الطرح ، يعطى للبالغين بجرعة 200-300 ملغم مقسمة الى عدة جرع يوميا وللاطفال بجرعة 10-25 ملغم /كغم من وزن الجسم .

تراي ميثاديون

من أعراضه الجانبية الخوف من الضوء photophobia ورؤية هالات بيض حول الأشياء التي يراها والنعاس ويحدث نقص كريات الدم البيض وفقر دم لاتكويني aplastic نتيجة اثباط نخاع العظم وسجل ان الدواء يحدث اعتلال الكلي عند الاستخدام الطويل كما يحدث تشوهات جنينية عند تعاطيه من قبل الحوامل تتمثل بارتداد نمو الجنين وتشوهات في الوجه والقلب والعين وصغر حجم الرأس لذا لا ينبغي ان يستخدم اثناء الحمل.

مركبات الباربجيوريت barbiturates

فينوباربيتال Phenobarbital

وهو من أقدم مضادات الصرع وأغلب المرضى المعالجين به يستطيعون تحمل تأثيره المنوم وهو فعال في الصرع الكبير والصرع الجزئي البسيط ، وتفضله بعض المراكز العلاجية في علاج الصرع الحراري febrile convulsion وقائيا في الاطفال . آلية فعله تتضمن عمله كشاد لناقل GABA ، التركيز العلاجي الفعال في البلازما 10-40 نانوغرام /مل ، يعطى بجرعة 2-5و2 ملغم /كغم من وزن المريض (60-200 ملغم يوميا) على شكل جرعة واحدة مساءا او جرعتين صباحا ومساءا يمتص الدواء بشكل جيد عن طريق الجهاز الهضمي ويخترق حاجز الدم الدماغ بسرعة وبحرية ، 75 % من الدواء يؤيض بالجهاز المايكروسومي للكبد و25 % منه تطرح غير متأيضة في البول ، ويعد الفينوباربيتال من الادوية التي تحدث الحث الانزيمي وتسرع من ايض بقية الادوية .

فينوباربيتال

الاعراض الجانبية للدواء تتضمن النعاس والنوم ،الدوار وربما اعراض ذهانية حادة مع الاستخدام المزمن . ويحدث الغثيان والقيء والطفح الجلدي . ويجب عدم ايقاف الدواء سريعا لان ذلك يؤدي الى معاودة النوبات الصرعية rebound seizures .

ميفوباربيتال mephobarbital

وهو ن - مثيل فينوباربيتال هو دواء يزال منه المثيل في الجسم ليتحول الى فينوباربيتال لذا فان له نفس الاستخدامات ويعطى بجرعة 400-600 ملغم /يوميا .

ميفوباربيتال

بريميدون primidone

وهو دواء وان وضع تحت هذه المجموعة لكنه ليس حقيقيا من البربجيوريت حيث انه من مشتقات البايرامدين دايون pyrimidine dione لكنه يؤيض في الجسم الى فينوباربيتال وفنيل اثيل مالون أمايد phenyl ethylmalonamide لذا فانه يشابه الفينوباربيتال في فعله واستخداماته ، يفضل الابتداء به بجرعة قليلة 100 ملغم وقت النوم تزداد تدريجيا اذا كان ضروريا الى 250 ملغم او أكثر مقسمة الى اربع مرات يوميا ، التركيز العلاجي 10-25 نانوغرام /مل ومن الممكن الوصول اليه بعد 3-4 أيام من العلاج . يحدث النوم والدوار والترنخ وعند اعطائه اثناء الحمل يعطى معه فيتامين K لتفادي النزف لاحقا لدى الام والجنين .

بريميدون

كاربامازبين carbamazepine :

يرتبط هذا الدواء كمياويا بمضادات الكآبه وهو فعال في علاج الصرع العام الكبير والصرع الجزئي البسيط والمعقد والصرع النفسي والتهاب العصب مثلث التوائم trigeminal neualgia ، الكاربامازبين يقلل من تجمع جهود الفعل غير الطبيعيه في الدماغ بغلق أقنية الصوديوم ويمنع تكون جهود الفعل في البؤر الصرعيه في الدماغ وانتشارها ، يمتص الكاربامازبين من الجهاز الهضمي ببطئ ويدخل الدماغ سريعا لذوبانيته العاليه في الدهون ، يؤكسد الكاربامازبين الى كاربامازبين 11,10- ابوكسايد ، وهو مؤيض فعال ، عمر النصف لتصفية الدواء للجرعه الواحده هو 30-40 ساعه وبعد الاستخدام الطويل فان عمر نصف التصفيه يصبح 10-25 ساعه ، أن الدواء يحدث الحث الانزيمي ويعجل من ايضه . كما ان اعطاءه مع مضادات الصرع الاخرى يؤدي الى تأخير أيضه وتراكمه لذا يفضل عدم اعطاء الكاربامازبين مع مضادات الصرع الاخرى . يحدث الكاربامازبين اعراضا جانبيه منها الدوار المؤقت والترنح ، فقر دم لاتكويني aplastic anemia وانخفاض أعداد كريات الدم البيض وقرح الفم ونزوفات الجهاز الهضمي ، وسجل انه يحدث تاثيرات جانبيه سميه على الكبد والقلب ولكن في حالات نادره ، يفضل اجراء فحوصات الدم والكبد بشكل دوري اثناء العلاج . ان الجرع العاليه منه تحدث سوء الحركه والهلوسه والصرع والاغماء . ان استخدام الكاربامازبين اثناء الحمل يحدث تشوهات جنينيه منها تأخر النمو وعدم تنسج اظافر الاصابع وتشوهات قحفيه ووجهيه. يحضر الكاربامازبين على شكل حبوب ويعطى بجرعه 10-15 ملغم / كغم من وزن الجسم (600-1200 ملغم لليالغين يوميا و 200-500 ملغم للاطفال يوميا) . التركيز العلاجي 4-10 نانوغرام / مل .

الاوكسي كاربازبين oxycarbazepine : هو مشتق 10 كيتو للكاربامازبين 10-keto carbamazepine وعند تعاطيه يتحول الى مؤيضات 10- احادي الهايدروكسيل 10- mono hydroxyl . ان هذا المؤيض الفعال يغلق أقنية الصوديوم ويمنع تكون جهود الفعل غير الاعتياديه ، وله فعاليه مشابهه للكاربامازبين ولكن لم يسجل عليه سميه على الكبد ونخاع العظم ، كما انه أقل في احداث الحث الانزيمي من الكاربامازبين ، لكنه يقلل فعالية موانع الحمل الفميه oral contraceptive.

كاربامازبين

حامض الفالبرويك valproic acid و صوديوم فالبرويت Na-valproate:

ويستخدم في الصرع الصغير والصرع الرمعي العضلي myoconic كما انه يقلل حدوث وشدة نوبات الصرع الكبير التوتري الارتجاجي tonic – clonic ، يعمل كمضاد للصرع بآليات منها أثباطه أيض الناقل الاثباطي المتغلب في الجهاز العصبي المركزي GABA وذلك باثباطه انزيم الفا- كيتوكلوتريك ترانسفرير الذي يحول GABA الى الفا حامض كيتوكلوتاريك ، كما ويثبط انزيم كابا – ترانسامنيز -GABA Transaminase الذي يحول GABA الى سكسنيل شبيه الالدهايد . كما ان حامض الفالبرويك يعيق عمل أقينة الكالسيوم .

حامض الفالبرويك

الدواء فعال ويمتص بسرعة من المسلك الهضمي وحوالي 90% منه تطرح غير متأيضة والـ 10% المتبقية تؤيض بالجهاز المايكروسومي وتطرح على شكل مقترنات مع حامض الكلوكورونويك في البول . التركيز العلاجي لحامض الفالبرويك هو 50-100 نانوغرام /مل ويعطى بجرعة 200-1200 ملغم يوميا مقسمة على جرعتين صباحاً ومساءاً ، يحدث الدواء الغثيان والقيء والنعاس والترنح وارتعاش الاطراف ، ينشط حامض الفالبرويك انزيم SGPT ويحدث سمية على الكبد ويجب تقييم وظائف الكبد بشكل دوري عند العلاج به . سجل في بعض الحالات طفح جلدي وسقوط الشعر وتثبيط تجمع الصفائح الدموية وقلة اعدادها . للدواء العديد من التداخلات الدوائية حيث انه يزيح الفنتوباربيتال من الارتباط ببروتينات البلازما ويثبط ايضه الكبدي فيؤدي الى ظهور التأثيرات السامة للفينوباربيتال ، كما انه يزيح الفينيتونين من الارتباط ببروتينات البلازما ويزيد سميته . السمتدين والساليسليت تزيح الفايبرويت من البروتينات وتزيد في سمييته . الكاربامازبين يحث الانزيمات الكبدية ويعجل في ايض حامض الفالبرويك ويقلل من فعاليته .

كابا بنتين Gabapentin

وهو حامض أميني نضير analog لناقل GABA ، آلية عمله لازالت غامضه وربما يتداخل مع قنوات الكالسيوم المحكومة بالشحنة ، ولم يسجل ان له تأثير على مستقبلات الـ GABA ، وهو فعال في الصرع الجزئي والصرع الكبير التوتري – الارتجاحي الثانوي المنشأ .

كابابنتين

الامتصاص يعتمد على الجرعة وليس امتصاصا خطيا linear ، لا يرتبط ببروتينات البلازما ولا يتأيض ولا يحدث حثاً لانزيمات الكبد . ويطرح عن طريق البول ، نصف عمره قصير 5-8 ساعات ويعطى الدواء 2-3 مرات يومياً ، الجرعة 2400 ملغم يوميا من أعراضه الجانبية الأرق والدوار والترنح والصداع والأرتعاش العضلي .

توبيراميت Topiramate

وهو من السكريات الاحادية ، آليه فعله تتضمن غلق قنوات الصوديوم المحكومه بالشحنة وتنشيط فعل ناقل GABA كما انه يقلل الفعل التحفيزي للكاينيت kainite يمتص الدواء بسرعة عن طريق الجهاز الهضمي ولا يتأثر بالغذاء ، يرتبط ببروتينات البلازما (15%) ، ويؤيض منه 20-50 % ولا يعطي مؤيضات فعالة . ويطرح الدواء مع مؤيضاته في البول ، عمر النصف للدواء 20-30 ساعة ويزداد مع الخلل الوظيفي الكلوي او الفشل الكلوي .

توبيراميت

يتداخل مع ادوية الصرع الأخرى ولكن يكون التوبيراميت topiramate هو المتأثر غالبا ، يجب زيادة جرعة الأيستروجين في موانع الحمل الفمية الاستخدام عند اعطائها مع التوبيراميت لاعطاء نفس الفعل . يستخدم التوبيراميت في الصرع الجزئي والصرع العام الكبير التوتري – الارتجاجي . الجرعة 200-600 ملغم يوميا ، ومن المفضل الابتداء بـ 50 ملغم يوميا وتزداد تدريجيا لتفادي الأعراض الجانبية ، أغلب الأعراض الجانبية تحدث في أسابيع العلاج الأربع الأولى وتشمل الأرق ، التعب والدوار وبطئ العمليات الأدراكية ، تنمل ، خدر ، وعصبية المزاج ، وان حدوث الزرق (الكلوكوما) مع أضطراب الرؤيا يقتضي ايقاف العلاج .

فيكاباترين vigabatrin

وهو كاما – فنيل- كابا Y-vinyl-GABA ويعد أحد الادوية الجديدة التي تستخدم لعلاج الصرع وهو مثبط بشكل معكوس لانزيم الكابا أمينوترانسفريز GABA - amino transferase ، الانزيم المسؤول عن أيض الـ GABA كما انه يحفز تحرر الكابا الى الاشتباك العصبي ، وهو فعال في مدى واسع من انواع الصرع خصوصا الصرع الجزئي. عمر نصف الدواء 6-8 ساعات وان فعاليته أطول من هذه الفترة ، يعطى للبالغين بجرعة فمية 500 ملغم مرتين يوميا ومن الممكن زيادتها بحيث لاتتعدى 2000-3000 ملغم في اليوم . اعراضه الجانبية تتضمن الدوار وزيادة الوزن والاختلاط الذهني وأعراض ذهانية ولذا يجب تفادي اعطاءه لدى مرضى الذهان. ان الاستخدام المطول للدواء يحدث اضطراب في حقول الرؤية في ثلث المرضى المعالجين وهذا التأثير الجانبي قد لا يكون معكوسا عند قطع العلاج .

OH H CH_2 O NH_2
NH_2 O CH_2 OH H

فيكاباترين

لاموترجين Lamotrigine

وهو من مشتقات فنيل ترايازين phenyl triazines يثبط هذا الدواء أقنية الصوديوم وأقنية الكالسيوم وهوفعال في الصرع البؤري focal epilepsy والصرع العام والصرع الصغير والصرع العضلي الرمعي في الاطفال والصرع الجزئي في الكبار . يمتص الدواء بشكل كامل من الجهاز الهضمي ، أرتباطه ببروتينات البلازما 55% ، يتأيض ويطرح كمقترنات مع حامض الكلوكورونويك في البول ، عمر النصف للدواء 24 ساعة ويقل عمر النصف هذا الى 13-15 ساعة في المرضى الذين يتعاطون الادوية التي تعمل حثا انزيميا . يعطى الدواء بجرعة 100-300 ملغم يوميا ، تركيزه العلاجي 3 مايكروغرام / مل .

H_2N N NH_2 N N Cl Cl

لاموترجين

يحدث الدواء اعراض جانبية منها الصداع واختلال الرؤية والدوار والارق واحيانا الطفح الجلدي والتهابات جلدية خصوصا في الاطفال (1-2%) قد لا تخلو من الخطورة .

تياكابين tiagabine

وهو احد مشتقات حامض نيبيكوتك nipecotic وهو مثبط لاعادة اخذ (التقاط) الـ GABA من الاشتباك العصبي لذا يعد منشطا لفعل الكابا والدواء فعال في ايقاف النوبات الصرعية في الصرع البؤري focal المقاوم للعلاج ببقية الادوية . الدواء يمتص بشكل جيد عند اعطاءه عن طريق الفم ويتأخر امتصاصه عند اعطائه مع الغذاء ، نسبة الارتباط ببروتينات البلازما 95% ويزيحه من هذا الارتباط ويزيد في سميته كل من الفنيتوين ، الكاربامازبين والفينوباربيتال . يؤيض باكسدة حلقة الثايوفين thiophene ring والاقتران بحامض الكلوكورونك ،2% من الدواء فقط تطرح بشكل غير مؤيض . اغلب طرح الدواء 65% عن طريق الصفراء و25% عن طريق البول . عمر نصف الدواء في البالغين 9 ساعات ويقل كلما اعطي مع أدوية تحدث الحث الانزيمي .

تياكابين

الجرعة العلاجية 16-56 ملغم /يوميا تقسم الى اربع جرع يومية ، قد يحدث العصبية والدوار والأرتعاش العضلي وفقدان التركيز والكأبة . وعند حصول الاختلاط الذهني والارق والترنح يجب ايقاف الدواء .

فيلباميت Felbamate

فيلباميت له فعالية واسعة ضد أنواع من الصرع خصوصا الصرع الجزئي غير ان استخدامه مقتصرا على الحالات التي لا تستجيب للعلاج وقد وضع ضمن الخط الثالث في علاجات الصرع بسبب احداثه لفقر الدم اللاتكويني aplastic (1: 4000 من المعالجين به) وفشل الكبد. تتضمن آلية فعل الدواء غلقه لمستقبلات الكلوتاميت ن- مثيل – د - اسبارتيت NMDA ويغلق قنوات الكالسيوم ، ويغلق قنوات الصوديوم المحكومه بالشحنه ، عمر نصف الدواء 20 ساعة يقل مع اعطاء الفنيتوين والكاربامازبين ، يؤيض باضافة الهايدروكسيل والاقتران ، وكمية كبيرة من الدواء تطرح غير مؤيضة في البول ، الجرعة اليومية 2000-4000 ملغم في البالغين والتركيز العلاجي الفعال 30- 100نانوغرام / مل .

فيلياميت

زوينسمايد zonisamide

وهو من مشتقات السلفنميدات ، يغلق أقنية الصوديوم وربما يغلق أقنية الكالسيوم المحكومة بالشحنة ، فعال ضد الصرع الجزئي والصرع الكبير العضلي الأرتجاحي وبعض حالات صرع الأطفال والصرع العضلي الرمعي ، يعطى بجرعة 100-600 ملغم يوميا للبالغين ومن 4-12 ملغم /يوميا للاطفال . يمتص عن طريق الجهاز الهضمي وينتشر بشكل جيد في الجسم ويرتبط بنسبة قليلة ببروتينات البلازما ويطرح عن طريق الكلية . عمر النصف للدواء 50-60 ساعة ويقل الى 20-30 ساعة اذا اعطي مع أدوية تحدث الحث الانزيمي . يطرح عن طريق البول على شكل 20% من الدواء مؤيضات مؤستلة acetyl methabolites و30% غير مؤيض و50% مقترنات مع حامض الكلوكورونك يحدث الدواء الدوار والطفح جلدي .

زوينسمايد

ليفيتراسيتام Levetracetam

وهو نضير للبايراسيتام piracetam analog يستخدم لعلاج الحالات المقاومة للصرع الجزئي مازالت آلية عمله غير معروفة يمتص الدواء بشكل جيد من الجهاز الهضمي ولا يتأثر امتصاصه بالغذاء ، يعطى بجرعة ابتدائية 500 ملغم مرتين يوميا عن طريق الفم تزاد الى 3000 ملغم يوميا عند الحاجه ، تعطى الجرعة ذروة التركيز في البلازما بعد 80 دقيقة ، ارتباطه ببروتينات البلازما اقل من 10% عمر النصف 6-8 ساعات وربما اكثر لدى الشيوخ ، ان ثلثي الدواء يطرح بشكل غير مؤيض في البول . ليست له تداخلات دوائية ، أعراضه الجانبية تشمل الدوار واضطرابات النوم والصداع .

ليفيتراسيتام

اعتبارات سريرية

ان مريض الصرع يكون طبيعيا بين النوبات الصرعية ، وربما يتعب المريض ويحتاج الى الراحة بعد النوبة الصرعية ولكن عموما يستطيع ان يمارس نشاطاته في اليوم التالي ، غير ان مرضى الصرع يبقون خائفين من حصول النوبة في الاماكن العامة ومن ثم فانهم يواجهون التمييز وقد يفقدون اصدقائهم او مهنهم ، كما ان المرضى غير المسيطر على وضعهم لا يسمح لهم بالسياقة . وعموما ان هناك الكثير من الادوية تستخدم لعلاج الصرع ولاستخدام اي منها فان هناك العديد من الاعتبارات ينبغي ان تؤخذ بنظر الاعتبار .

ان ادوية الصرع لا تشفي مرض الصرع ولكنها فقط تمنع حدوث النوبات الصرعية ولذا ينبغي اخذ هذه العلاجات ربما طيلة الحياة ، وبالرغم من ان اغلب الادوية المستخدمة لعلاج الصرع أمينة الاستخدام ولكنها احيانا قد تحدث اعراض جانبية مهددة للحياة مثل اثباطها لوظائف نخاع العظم او سميتها على الكبد ، فضلا عن ان اغلبها لها اعراض جانبية من الممكن تحملها . كما انه يجب ان تتأكد من السبب الذي يقف خلف بعض انواع الصرع كالتسمم ببعض الادوية او وجود بعض الامراضيات مثل الاورام والاخماج infections والتي يجب علاجها أولا ويجب التأكد من ان النوبة الصرعية مزمنة وليست عرضيه ناجمه عن سبب آخر ، كما ويجب تشخيص نوع الصرع قبل الشروع بالعلاج واختبار نوع الدواء لان الانواع المختلفة للصرع تحتاج علاجات مختلفة ويجب الابتداء بعلاج مفرد وان لم يكن فعالا فمن الممكن استبداله بعلاج مفرد اخر وعدم استخدام العلاج المزدوج الا في الحالات المقاومة للعلاج المفرد . وعند العلاج المزدوج ينبغي تفادي التضاربات الدوائية .

مضادات الكآبـــه واملاح الليثيوم Antidepressants and Lithium salts

الكآبة depression :هي شعور بالحزن واليأس والاحباط وعدم المتعة بالنشاطات الاعتيادية واضطراب المزاج والشعور بالأثم يترافق مع أعراض نفسوجسمانية منها الأرق والصداع والامساك وعسر الهضم وفقدان الشهية وربما يصاحبها الهوس وأفكار انتحارية .

أشارات الدراسات الكيمياحيوية الى ان الكآبة يصاحبها نقص في الأمينات الدماغية او مستقبلاتها خصوصا النورادرينالين والسيروتونين .

آلية عمل الادوية المضادة للكآبة

ان أغلب الأدوية المفيده سريريا في علاج الكآبة هي ادوية تنشط اما بشكل مباشر او بشكل غير مباشر ، النورأبنفرين (و) او السيروتونين في الدماغ ان ذلك يؤيد نظرية الأمينات في حدوث الكآبة ، التي تشير الى ان الكآبة تحدث اثر نقص الأمينات الأحادية مثل النورأبنفرين والسيروتونين في بعض مناطق الدماغ اما الهوس maina فيحدث نتيجة فرط افراز هذه النواقل . على أي حال ان نظرية الأمينات هي نظرية مبسطة للأمور ذلك لان هذه النظرية تفشل في تفسير كون أدوية الكآبة والهوس تغطي نقص النواقل الأمينية بشكل سريع غير ان ظهور تأثيرها المضاد للكآبة او الهوس يحتاج لعدة اسابيع . فضلا من ان فعالية مضادات الكآبة في أثباط التقاط re-uptake النواقل العصبية لاتتناسب مع تأثيرها السريري. ان ذلك وضع افتراضاً مفاده ، ان اثباط التقاط النواقل العصبية هو تأثير أولي للدواء والذي قد لا يكون مسؤولا مسؤولية مباشرة عن الفعالية المضادة للكآبة . وقد أفترض ان كثافة المستقبلات ماقبل الاشتباك (التي تثبط افراز الأمينات) تبدأ بالتناقص بعد 2-4 أسابيع من العلاج وان انخفاضها يؤدي الى اثباط فعلها الكابح لتصنيع وتحرر الأمينات في الأشتباكات العصبية ، وان ذلك هو المسؤول عن الفعل المضاد للاكتئاب .

تصنيف مضادات الكآبة

1- مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة tri cyclic antidepressants

امبرامين	impramine
ديسبرامين	desipramine
كلومبرامين	clomipramine
ترايمبرامين	trimipramine
اميتربتلين	amitriptyline
نورتربتلين	nortriptyline
بروتربتلين	protriptylin
دوكسبين	doxepin

2- مضادات الكآبة المثبطة لانزيم الاوكسيديز احادي الامين MAO-Inhibitors

فنلزين	phenelzine

tranylcypromine ترانيل سبرومين

3- مضادات الكآبة غير المتجانسة

- الجيل الثاني 2nd generation	- الجيل الثالث 3rd generation
اموكسابين amoxapine	ميرتازابين mirtazapine
مابروتلين maprotiline	فينلافكسين venlafaxine
ترازودون trazodone	نيفازودون nefazodone
بيوبروبيون bupropion	

4- مضادات الكآبة المثبطة لالتقاط السيروتونين Serotonin re-uptake inhibitors

فلوكسيتين fluoxetine

باروكستين paroxetine

سيرتالين sertaline

فلوفوكسامين fluvoxamine

سيتالوبرام citalopram

1- مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة Tricyclic ontideprassants

تتكون مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة من حلقتي بنزين سداسية مفصولتين بحلقة سباعية . تمتاز هذه الأدوية بقدرتها على اعاقة التقاط الأمينات (النورأبنفرين والسيروتونين) في المشابك العصبية كما ان لها فعلا غالقا لمستقبلات المسكرين والسيروتونين ومستقبلات ألفا الأدرينالية ومستقبلات الهستامين وفعلا محاكيا لفعل الكوندين على القلب.

امبرامين ديسبرامين كلومبرامين بروتربتلين

دوكسبين نورتربتلين اميتربتلين ترايمبرامين

التأثيرات الدوائية :

مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة تستخدم لعلاج الكآبة وعدم الاتزان العاطفي وحالات التشاؤم والسوداوية وحالات الهذيان المبطن بالكآبة و الذهان الوسواسي و الآثار النفسوجسمانية لبعض الأمراض ، والميل للانتحار ،و يستخدم الأمبرامين لعلاج التبول الليلي في الاطفال (أكبر من 6 سنوات) باحداثه تقلص العاصرة الداخلية للمثانة ، وتستخدم مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة خصوصا الاميتربتلين لعلاج الآلام المزمنة في العديد من الحالات التي لا يعرف فيها مصدر الألم . ان تأثيرها المضاد للكآبة بطيء ويحتاج الى أسبوعين او أكثر ، لقد سجل حدوث اعتياد فيزياوي ونفسي على مضادات الكآبه ثلاثية الحلقه مما يتطلب الانسحاب التدريجي منها خصوصا وانها من الأدويه التي تستخدم لفترة طويلة لعلاج الاكتئاب دون ان تفقد فعاليتها .

الحركية الدوائية :

مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة ذائبة في الدهون تمتص بسرعة عن طريق الفم وتصل ذروة تركيزها في البلازما خلال ساعة ، تتوزع هذه الادوية في مختلف انسجة الجسم ونسبة ارتباطها ببروتينات البلازما عالية تصل الى اكثر من 90% ، تتأيض بالأنزيمات الكبدية بأزالة المثيل من السلسلة الجانبية كما يؤيض الأمبرامين الى دسبرامين ونفس الشئ بالنسيه للأميتربتلين والدوكسبين ، كما ان البعض يتأيض بإضافة الهايدروكسيل والاقتران بحامض الكلوكورونك . اعمار النصف لهذه الادوية متفاوتة كثيرا فهي قصيرة بالنسبة للامبرامين وطويلة الكلوبرامين والدسبرامين والنورتربتلين والبروتربتلين . تطرح هذه الادوية عن طريق البول ويطرح 70% منها تقريبا خلال 72 ساعة باستثناء الدوكسبين الذي يطرح بشكل اسرع حيث تطرح اغلب الجرعة خلال 24 ساعة (جدول رقم 15).

التأثيرات الجانبية :

ان هذه الادويه بغلقها للمستقبلات المسكرينية تحدث اضطراب الرؤية وجفاف الفم ، وارتداد البول والامساك وتعاظم الزرق (الكلوكوما) والصرع . كما ان زيادة نشاط أمينات الكتيكول يؤدي الى فرط تحفيز قلبي وربما يكون خطيرا مع الجرع العالية ، ان مضادات الكآبة ثلاثية

الحلقة تغلق مستقبلات ألفا الادرينالية وتحدث انخفاض ضغط انتصابي ومنعكس تسارع القلب وقد يكون ذلك خطيرا في الشيوخ . كما ان هذه الادويه تحدث النعاس نتيجة غلقها لمستقبلات الهستامين H1 ، كما انها قد تحدث زيادة الوزن واضطراب الوظيفة الجنسية لدى الذكور والاناث .

جدول رقم 15:بعض مواصفات مضادات الكآبة ثلاثة الحلقة tricyclic

الادوية	الجرعة ملغم	التركيز العلاجي في البلازما نانوغرام/ مل	التأثير المنوم	التأثير المضاد للمسكرين (الكولين)	اغلاق مضخة الامين: السيروتين	اغلاق مضخة الامين: النورابنفرين	اغلاق مضخة الامين: الدوبامين	نصف العمر البلازمي /ساعة	المؤيضات الفعالة	الاعراض الجانبية
اميتربتلين Ampitriptyline	200-75	200-80	+++	+++	+++	++	5	46-31	نورتربلين	النعاس ، تأثيرات محاية للجهاز العصبي الودي ،الارتعاش والارق ، تأثيرا مضادة للمستقبلات المسكرينية (اضطراب الرؤية والامساك واختلاطات ذهنية ،ارتداد البول) انخفاض ضغط الدم الانتصابي ، لانظامية القلب ، ربما تهيج الذهان والنوبات الصرعية وقد تحدث تغيرات صماوية مثل زيادة الوزن واضطرابات الوظائف الجنسية
كلومبرامين clomipramine	300-75	700-240	+++	++	+++	+++	5	84-22	دس مثيل	
دسبرامين desipramine	200-75	125 <	+	+	5	+++	5	62-14	هايدروكسي	
Doxepin دوكسبين	300-75	150-30	+++	+++	++	+	5	24-8	دسمثيل	
impramineامبرامين	200-75	180<	++	++	+++	++	5	24-9	دسيرامين	
نورتربتلين nortriptyline	150-75	150-50	++	++	+++	++	5	93-18	-10 هايدروكسي	
بروتربتلين protriptyline	40-20	170-70	5	++	؟	+++	؟	198-54	-	
ترايمبرامين trimipramine	200-75	-								

-2 مثبطات انزيم الأوكسيديز أحادي الأمين MAO – inhibitors

كانت من اوائل الادويه التي أستخدمت كمضادات للكآبه حيث ان الأبرونيازايد Iproniazid من اوائل الادويه من هذه المجموعه الذي أستخدم في علاج الكآبه ثم أهمل استخدامه لظهور أدويه أقل سميه منه . ان كل مثبطات أنزيم الأوكسديز أحادي الأمين معكوسة الفعل وغير خصوصية ، لانها تثبط كل من MAO_A و MAO_B ، انها تتحول الى مركبات فعالة ترتبط ارتباطا تكافؤياً بالانزيم ، تقسم الادوية المثبطة لأنزيم الأوكسيديز أحادي الأمين الى المركبات الهايدرازينية hydrazine وغير الهايدرازينية ومن المركبات

الهايدرازينية فينيلزين phenelzine ومن المركبات غير الهايدرازينية داوء ترانيل سبرومين tranylcypromine.

ترانيل سبرومين فينيلزين

آلية عمل مثبطات انزيم الاوكسيديز احادي الامين :

عند تحرر النواقل الأمينية ، النورأبنفرين والسيروتونين من العصب الى الأشتباك العصبي وارتباطها بمستقبلاتها فان الجزء الأكبر من هذه النواقل يعاد أخذها (التقاطها) re-uptake ، والجزء المتبقي يؤيض بانزيمات MAO و COMT ، وان مثبطات انزيم الأوكسيديز أحادي الأمين تثبط أيض الأمينات الدماغية وتطيل من فترة فعلها في الأشتباك العصبي مؤدية الى تعويض النقص الحاصل فيها في حالات الاكتئاب .

وعموما لقد تحدد أستخدام مثبطات الأوكسديز أحادي الأمين بسبب ان هذه الأدوية تتطلب تحديدات غذائية كثيرة لتداخل الكثير من الأدويه والأغذيه مع عملها .

تمتص هذه الأدوية بشكل جيد عن طريق الفم ويتطلب فعلها المضاد للكآبة 2-4 أسابيع من العلاج ، تتوزع هذه المركبات بشكل جيد في الجسم وتؤيض مركبات الهيدرلازين بواسطة الأستلة .

تستخدم هذه المركبات لعلاج الكآبة في المرضى الذين لايستجيبون لبقية الأدوية او يكونون حساسين لها وربما يستفيد منها المرضى الذين يعانون من القلق او الخوف او المزاج المتقلب او الأعراض النفسية الحركية او الذين يعانون من الكآبة اللانمطية atypical أكثر من بقية المرضى . يعطى الفينيلزين بجرعة 15-45 ملغم يوميا والجرعة القصوى 75 ملغم/يوم. ترانيل سبرومين هو مركب غير هايدرازيني فعال في اثباط الاوكسيديز احادي الامين له تأثير محفز مشابهه للامفيتامين الجرعة العلاجية 20-30 ملغم .

الاعراض الجانبية لمثبطات الأوكسيداز أحادي الأمين .

تتضمن الأعراض الجانبيه المصاحبه لأستخدام مثبطات الاوكسيديز أحادي الأمين ارتفاع ضغط الدم العاصف crises خلال العلاج عند تعاطي الأغذية او المشروبات التي تحوي على تراكيز عالية من التايرامين tyramine وأمينات اخرى ، ربما تحدث هذه الأدوية انخفاض ضغط انتصابي ، دوار، عسرة البول ، جفاف الفم ، أضطرابات القذف المنوي ، الوهن والتعب العام والصداع ، ويفضل عدم أستخدامها في مرضى الاضطرابات الكبدية او عند المرضى الذين يستخدمون غالقات مستقبلات بيتا الأدرينالية او المرضى

الذين يعانون من الكلوكوما. تتداخل مثبطات انزيم الأوكسيديز أحادي الأمين مع مثبطات الجهاز العصبي لانها تزيد في التأثير المنوم لهذه الادوية . ويفضل عدم اعطاء هذه الادوية مع مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة .

3- المجموعة غير المتجانسة التركيب (الجيل الثاني والجيل الثالث):

ادخلت هذه المجموعة للاستخدام بين عام 1980 و 1996 منها أربعة صنعت على أنها الجيل الثاني وهي : أموكسابين amoxapine ومابروتلين maprotiline وهما يشبهان في تركيبهما مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة ، وترازودون trazodone وببروبيون bupropion وهما ذوي تركيبة مختلفة ، فيما تشمل أدوية الجيل الثالث فينلافاكسين venlafaxine ، مرتازابين mirtazapine ونيفازودون nefazodone .

اموكسابين

ابروتلين

ترازودون

ببروبيون

فينلافاكسين

مرتازابين

نيفازودون

ان الحركية الدوائية لهذه المركبات تشبه الحركية الدوائية للمركبات ثلاثية الحلقة وبعضها له مؤيضات فعالة ، كما ان كل من ترازودون وفنلافكسين لهما عمر نصف قصير مما يتطلب اعطائهما عدة مرات في اليوم عند بداية العلاج ومن ثم بالامكان اعطائهم مرة واحدة يوميا .

ان أموكسابين هو مؤيض لدواء لوكسابين loxapine المضاد للذهان ويملك أيضا فعالية غالقة لمستقبلات الدوبامين وان امتلاكه لفعالية مضادة للكآبة وفعالية مضادة للذهان يجعله ملائما لعلاج الكآبة لدى مرضى الذهان ، على أي حال ان مضاددته للدوبامين جعله يحدث أعراض الباركنسونية الثانوية وانقطاع الحيض اثر ارتفاع البرولاكتين .

جدول رقم 16: بعض خصائص مضادات الكآبه غير المتجانسه الجيل الثاني والثالث

الادوية	الجرعة ملغم	التركيز العلاجي في البلازما نانوغرام/مل	التأثير المنوم	التأثير المضاد للمسكرين (الكولين)	اغلاق مضخة الامين			نصف العمر البلازمي /ساعة	المؤيضات الفعالة	الاعراض الجانبية
					السيروتين	النورابنفرين	الدوبامين			
اموكسابين amoxapine	300-150	-	++	++	+	++	+	8	7-8 هايدروكسي	اعراض جانبية مشابهة للدوية ثلاثية الحلقة
بيوبروبين bupropion	400-200	100-25	O	O	+,o	+,o	+	37-14	هايدروكسي ثريوهايدرو	دوارن جفاف الفم ، التعرق ،الارتعاش ،تحفيز الذهان والصرع
مبروتلين maprotiline	300-75	300-200	++	++	O	+++	O	52-2	دس مثيل	مشابهة للاعراض الجانبية لثلاثية الحلقة
ميرتازابين mirtazapine	60-15	-	+++	O	O	O	O	40-20	دس مثيل	الارق ،زيادة الشهية ،زيادة الوزن ،الدوار
نيفازودون nefazodone	600-200	-	++	+++	+,o	O	O	4-2	هايدروكسي كلورفنيل	الدوار ،الارق ،الغثيان
ترازودون trazodone	600-50	-	+++	O	++	O	O	9-4	كلوروفنيل ببرازين	
فينلافكسين velafaxine	225-75	-	O	O	+++	++	o,+	10-40	دس مثيل	غثيان ،ارق، تعرق، دوار،اضطراب الوظائف الجنسية

مبروتلين هو مركب رباعي الحلقة وهو يشبه دسبرامين من حيث اثباطه لأعاد أخذ (التقاط) النورأبنفرين وله تأثيراً منوما ومضاد للكولين اقل مقارنة بـ دسبرامين . ان ترازودون ملائم كمنوم أفضل من فعله المضاد للكآبة . ان فعالية نيفازودون مشابهة لفعالية ترازودون ولكنه أقل كمنوم ويعد نيفازودون مثبط قوي للسايتوكروم 3أ4 . ويعتبر فنيلافكسين مثبط قوي لالتقاط السيروتونين ومثبط ضعيف لالتقاط النورأبنفرين وفي الجرع العالية (أكثر من 225 ملغم/يوم) يحدث زيادة قليلة او متوسطة في سرعة القلب وضغط الدم التي تعود لاثباطه التقاط النورأبنفرين . مرتازابين مضاد كآبة له فعالية مضادة للهستامين عالية وتأثير منوم قوي كما ان استخدامه يصاحبه زيادة الوزن ويعد من الادوية الجيدة للمرضى الذين لا يستجيبون لمضادات الكآبة المثبطة لالتقاط السيروتونين والذين يستطيعون تحمل المرتازبين . بعض الخصائص الدوائية والاعراض الجانبية مثبته في جدول رقم 16 .

4- مضادات الكآبة المثبطة لالتقاط السيروتونين الأنتقائية

تمتاز هذه الادوية بانتقائيتها وخصوصيتها في اثباط ألتقاط السيروتونين ، حيث ان فعاليتها في اثباط التقاط السيروتونين 300-3000 مرة أقوى من فعاليتها في اثباط التقاط النورابنفرين ولديها فعالية قليلة جدا في اثباط التقاط الدوبامين . كما ان لديها فعالية بسيطة في غلق المستقبلات المسكرينية ومستقبلات الفا الادرينالية ومستقبلات الهستامين H1 ، لذا فان الاعراض الجانبية الشائعة الحدوث مع مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة لا تحصل مع مثبطات التقاط السيروتونين مثل أنخفاض الضغط الانتصابي ، النعاس ، جفاف الفم ،أضطراب الرؤية ، ولان لهذه الأدوية أعراض جانبية قليلة وأمينة الاستخدام حتى مع زيادة الجرعة لذلك فانها أخذت دور المركبات ثلاثية الحلقة ومثبطات الأوكسيديز أحادي الأمين في علاج الكآبة . ان فعاليتها المضادة للكآبة تحتاج الى اسبوعين لكي تؤثر في تحسين المزاج وللفائدة القصوى تحتاج لـ12 اسبوع او أكثر .

جميع ادوية هذه المجموعة تمتص بشكل جيد عن طريق الفم وتعطي ذروة التركيز في البلازما بعد 5 ساعات ، ليس هناك تأثيرا كبيرا للطعام على امتصاصها . فقط سيرتالين يحصل له أيض المرور الأول على الكبد first –pass . جميع هذه المجموعة تتوزع في الجسم بشكل جيد . الخصائص والحركية الدوائية والاعراض الجانبية كما تظهر في جدول رقم 17 .

جدول رقم 17: بعض خصائص مضادات الكآبه المثبطه لالتقاط السيروتونين

سيتالوبرايم citalopram	60-20	غير معروف	O	0	+ + +	O	O	45-23	دسمثيل	اضطرابات معدية معوية ،ضعف الرغبة الجنسية واضطرابات الوظائف الجنسية الاخرى ،اقلق
اسيتالوبرايم escitalopram	30-10	=	O	0	+ + +	O	O	59-27	5- دس مثيل	

الادوية	الجرعة ملغم	التركيز العلاجي في البلازما نانوغرام/مل	التأثير المنوم	التأثير المضاد للمسكرين (الكولين)	اغلاق مضخة الامين			نصف العمر البلازمي/ساعة	المؤيضات الفعالة	الاعراض الجانبية
					السيروتين	النورابنفرين	الدوبامين			
فلوكستين fluoxetine	60-10	=	+	+	+++	o, +	o, +	96-24	نور فلوكستين	والارق
فلوفوكسامين fluvoxamine	50-20	=	O	0	+++	O	O	63-7	لا توجد مؤيضات فعالة	
باروكستين paroxetine	200-50	=	+	0	+++	O	O	24	=	
سيرتالين sertaline		=	+	0	+++	O	O	35-22	دس مثيل	

سيرتالين باروكستين فلوسيتين

سيتالوبرام فلوفوكسامين

Lithium salts املاح الليثيوم

وتشمل هذه الاملاح

- سترات الليثيوم lithium citrate
- كاربونات الليثيوم lithium carbonate
- سلفات الليثيوم lithium sulfate

تستخدم أملاح الليثيوم في علاج أمراض الذهان والسوداوية والاكتئاب المبطن بالأنفصام كما انها فعالة في علاج 60-80 % من حالات الهوس mania وتحت الهوس hypomania وعلاج نوبات الأمراض الذهانية وتقلبات المزاج .

آلية التأثير

- يعتقد ان الليثيوم يؤدي فعله العلاجي من خلال تداخله مع الأشارات العصبية من خلال مستقبل يرتبط بالفوسفوتديل انوسيتول ثنائي الفوسفات (PIP_2) الذي يعمل كرسول ثاني second messenger حيث ان الليثيوم يتداخل مع اعادة تصنيع PIP_2 ويؤدي الى نضوبه في أغشية الخلايا العصبية في الجهاز العصبي المركزي ، فيما لا يتأثر مستوى PIP_2 في الاعصاب المحيطية .
- يقلل الليثيوم نشاط انزيم NA-K-ATPase في غشاء الخلية حيث يحافظ هذا الانزيم على حركة وتوزان الشوارد electrolytes عبر الغشاء . ان نشاط هذا الانزيم يعتمد على المغنسيوم وان الليثيوم يتداخل مع المغنسيوم .
- الليثيوم يتداخل مع المغنسيوم ويعيق عمل الأدنليت سايكليز المعتمد على المغنسيوم الذي يحول الادنوسين ثلاثي الفوسفات الى الأدنوسين أحادي الفوسفات الحلقي .

الحركية الدوائية

يعطى الليثيوم عن طريق الفم ويمتص من الجهاز الهضمي سريعا ويعطي ذروة التركيز خلال 2-4 ساعات ، عمر النصف للدواء 24 ساعة . ويزداد عمر النصف مع الأستخدام المستمر ، ولوحظ انه يصل الى 57 ساعة بعد سنة من العلاج . الليثيوم لا يرتبط ببروتينات البلازما وان تركيزه العلاجي المطلوب لعلاج الهوس هو 7ر0 - 4ر1 ملي مكافئ (4ر0 - 1 ملي مول /لتر) وان جرعة مقدارها 1200-2100 ملغم تعطي التركيز العلاجي المطلوب ، يتداخل الصوديوم مع امتصاص الليثيوم ويجب توخي الحذر في المرضى المحدد تعاطيهم لملح الطعام او الذين يتعاطون المدرارات لانهم سيكونون تحت خطر التسمم به .كما ان مرضى الخلل الكلوي تحت وطئة التسمم به ايضا .

الاعراض الجانبية :

تشمل الاعراض الجانبية أضطرابات هضمية، قلة الشهية والغثيان والقيء والأسهال ، وتحدث أملاح الليثيوم زيادة التبول ، التعب ، الدوار، واضطرابات عضلية تتمثل باختلاجات عضلية وترنح حركي وأرتعاش الأطراف وتلعتم الكلام ،

يؤثر الليثيوم على وظائف الغدة الدرقية يسبب الدراق بسبب خفضه لنشاط الغدة , تحدث أملاح الليثيوم تغييرات في تخطيط القلب (انخفاض او انقلاب موجة T) ، وكقاعدة لا يصلح الليثيوم لمرضى الكليتين او مرضى

القلب والأوعية الدموية . وعموما ان لأملاح الليثيوم هامش أمان قليل فان تجاوز تركيزها في الدم 3ر1 – 5ر1 ملي مكافئ يؤدي الى حالة سبات واختلاجات عضلية ووهط قلبي ووعائي قد ينتهي بالوفاة .

المسكنات المركزية المورفينية opioid analgesics

عرف الأفيون منذ 7000 سنة حيث أشارت بردية ابرز المصرية Ebers الى انه كان يستخدم في علاج المغص عند الأطفال وورد في ملاحم هوميروس باعتباره الدواء الذي يهدئ الألم والغضب ويمحو من الذاكرة كل أثر للأحزان ، عرف أيضا في آسيا الصغرى وأوربا بان عصارته تحوي على مواد مزيلة للآلام وتحدث النوم وتوقف الإسهال ، وان الجرع القليلة منه تحدث النشوة والسرور euphoria وبقي الأفيون يستخدم كمادة خام حتى تم تنقية المورفين من عصارته على يد سيرتورنر Serturner عام 1806 واشتق اسم المورفين من مورفوس Morpheus وهو اله النوم لدى الإغريق .

قلويدات الأفيون

الأفيون هو الخلاصة أو العصارة اللبنية الجافة لثمار نبات الخشخاش Papavar somniferum ، يحتوي على مزيج من القلويدات وتقع على نوعين

1- قلويدات الفينانثرين phenanthrene alkaloids

وتشمل المورفين morphine نسبته 10% من عصارة الأفيون opium juice والكودايين codeine ونسبته 0,5% من عصارة الأفيون ، وثبايين thebaine ونسبته 1% من عصارة الأفيون .

2- قلويدات البنزيل ايزوكوينولين penzylisoquinoline alkaloids

وتشمل بابافرين papaverine ونسبته 1% من عصارة الافيون وناركوتين narcotine (ناسكابين nascapine) ونسبته 0,6% من عصارة الافيون ونارسين narceine ونسبته 0,3% من عصارة الافيون .

المستقبلات الافيونية

ترتبط الافيونات مع مستقبلات بروتينية في غشاء بعض الخلايا في الجهاز العصبي المركزي وفي النهايات العصبية في الجهاز العصبي المحيطي وفي بعض خلايا المسلك المعدي المعوي وفي أجزاء أخرى .

المورفينات تحدث التسكين من خلال فعلها على اجزاء في الدماغ تحوي على مورفينات داخلية هي ببتيدات في طبيعتها الكيمياوية ، هناك ثلاث عوائل من الببتيدات المشابهة للافيونات تفرز داخلياً opioid peptides وهي :

مجموعة الانكفالين enkephaline ومجموعة الاندورفين endorphins ومجموعة الداينورفين dynorphines (جدول رقم 18)

جدول رقم 18: مستقبلات شبيهات المورفينات الداخلية ، إلفة شبيهات المورفينات الداخلية لهذه المستقبلات وبعض وظائف هذه المستقبلات

نوع المستقبل	وظائف المستقبل	الفة شبيهات المورفينات الداخلية
ميو M(mu)	التسكين الشوكي وفوق الشوكي ، التنويم ،تثبيط التنفس ، تقليل حركة المسلك المعدي المعوي ، السيطرة على الافراز الهرموني وافراز النواقل العصبية	الاندورفين>الانكفالين >الداينورفين

دلتا (delta)	التسكين الشوكي وفوق الشوكي ،السيطرة على الافراز الهرموني وافراز النواقل العصبية	الانكفالين>>الاندورفين والداينورفين
كبّا (kappa) k	التسكين الشوكي وفوق الشوكي ،التأثيرات النفسية ،يقلل حركة المسلك المعدي المعوي	الداينورفين>>الاندورفين والانكفالين

توزيع مستقبلات المورفينات الداخلية

تتواجد المستقبلات المورفينية في خمس مناطق في الجهاز العصبي المركزي فضلاً عن تواجدها في الالياف العصبية الحسية المحيطية وخلايا الجهاز المناعي .

-1 قنطرة الدماغ brainstem: المستقبلات المورفينية تتوسط التنفس ، السعال ، الغثيان ، القيء، المحافظة على ضغط الدم ، قطر البؤبؤ ، والسيطرة على الافراز المعدي .

-2 المهاد الاوسط medial thalamus : هذه المنطقة تتوسط الآلام العميقة .

-3 الحبل الشوكي spinal cord: ان المستقبلات في المادة الجلاتينية للدماغ تستخدم في استقبال المعلومات الحسية والتعامل مع الحوافز المؤلمة الواردة .

-4 تحت المهاد hypothalamus : وهذه المستقبلات تؤثر على افرز الغدد الصماء .

-5 الجهاز الحوفي limbic system : وان اغلب المستقبلات في هذه المنطقة تتركز في اللوزة amygdale وتؤثر على الجوانب العاطفية و يعتقد ان لا علاقة لها بالالم .

-6 المستقبلات المورفينية الطرفية : المورفينات ايضاً ترتبط بالالياف العصبية الحسية المحيطية ونهاياتها . وتثبط تحرر المواد ما قبل الالتهاب المحفزة excitatory proinflammatory (مثلاً substance p) من هذه النهايات .

-7 كما توجد المستقبلات المورفينية في الخلايا المناعية ومن غير المعروف لحد الان مدى ارتباط هذه المستقبلات في الاستجابة والتحسس للمحفزات المؤلمة .

تصنف الافيونات على اساس طبيعتها الى

- الافيونات الطبيعية natural : وتضم المورفين والكودايين والثبايين .
- الافيونات نصف المصنعة semisynthetic : وتضم هايدرومورفون , هايدروكودون, اوكسي كودون , المورفين ثنائي الاستيل(الهيروبين) و النيكومورفين و داي بروبانويك مورفين و بنزيل مورفين واثيل مورفين
- الافيونات المصنعة synthetic : وتضم فنتانيل و بثدين و ميثادون و ترامادول و بروبوكسيفين .

- الافيونات الجسمية او الباطنية endogenous: والتي تفرز داخل الجسم وتضم اندورفين و انكفالين وداينورفين .

تصنف المسكنات المركزية على اساس الفعل الى :-

1- الشادات القوية strong agonists

- مورفين morphine
- ميبريدين meperidine
- ميثادون methadone
- هيروبين heroin
- فنتانيل fentanyl
- Sufentanil alfentanil remifentail

1- الشادات متوسطة الفعل moderate agonists

- كودايين codein
- اوكسي كودون oxycodone
- بروبوكسي فين propoxyphene

2- الشادة – الضادة والشادة جزئياً mixed agonist – antagonint & partial agonists

- بنتازوسين pentazocine
- بيوبرينورفين buprenorphine
- نالبوفين nalbuphine

3- المسكنات الاخرى other analgesics

- ترامادال tramadel

4- الضادات antagonist

- نالوكزون naloxone
- نالتوكزون naltrexone

جدول رقم 19 :بعض خصائص المسكنات المركزية

التصنيف	الادوية	اقصى جرعه للبالغين ملغم	مدة الفعل / ساعة	احتمالية سوء الاستخدام
المسكنات الشادة القوية strong agonists	مورفين morphine	10	5-4	عالي
	ميبريدين Meperidine	100-50	4-2	عالي
	methadone ميثادون	10	5-4	عالي
	fentanyl فنتانيل	0,2	5-4	عالي
	Alfentanil	عن طريق الحقن فقط	-0,25 0,75	عالي
	Sufentanil	0,02 الحقن	1,5-1	عالي

		فقط		
	heroin هيروين	3	4-3	عالي
الشادة متوسطة الفعل moderate agonists	codein كودايين	60-30	4-3	متوسط
	oxycodone اوكسي كودون	4,5	4-3	متوسط
	propoxyphene بروكسي فين	120-60	3-52-4	قليل
الشادة الضادة والشادة جزئيا Mixed agonist – antagonist and partial agonist	pentazocine بنتازوسين	60-45	8-4	متوسط
	بيوبرينورفين buprenorphine	0,3	5-4	عالي
	نالبوفين Nalbuphine	10	1	قليل
antagonists الضادات	نالوكزون naloxone	لا يستخدم كمسكن		لايوجد
	نالتوكزون Naltrexone	لايستخدم كمسكن		لا يوجد

الشادات القوية strong agonists

المورفين morphine

وهو أهم المسكنات الموجودة في الافيون الخام يحدث فعاليته البايو لوجية من خلال الارتباط بالمستقبلات المورفينية في الجهاز العصبي المركزي واجهزة اخرى كالجهاز المعدي المعوي والمثانة البولية . ان المورفين يحدث فرط استقطاب الخلية العصبية واثباط تهيج العصب ، كما يحدث اثباط ما قبل الاشتباك لتحرر النواقل العصبية . المورفين يعمل على مستقبلات (كبًا) في الصفيحة 1و2 من المادة الجلاتينية substantia gelatinosa للحبل الشوكي ويمنع تحرر المادة ب substance p التي تتوسط الألم في الحبل الشوكي كما انه يثبط تحرر العديد من النواقل العصبية المحفزة من النهايات العصبية التي تنقل التحفيز المؤلم painful stimuli .

المورفين

تأثيرات المورفين

- الجهاز العصبي : بالجرع العلاجية قد يحدث تأثيرا منبها في البداية يليه تأثيرا مسكنا ومنوما وإحساس بنشوة مع اضطراب التفكير والذاكرة والانتباه وعلامات عدم الاكتراث واللامبالاة ، وبالجرع العالية يحدث

النوم المورفيني وتسكينا للألم الحشوي والمركزي والمحيطي ويرفع عتبة الشعور بالألم . وقد اشرنا سابقا الى آليات تأثيره المسكن .

-الجهاز التنفسي : ان المورفين يثبط مركز التنفس في النخاع الشوكي كما انه يقلل حساسية مركز التنفس للضغط الجزئي لثاني اوكسيد الكاربون (pCo_2) ، ويثبط الإفرازات القصبية ويقلص القصبات الهوائية بسبب تحريره للهستامين ، كما انه يثبط مركز السعال في الحبل الشوكي ، أي ان له تأثيرات مضادة للسعال antitussive ، وعموما يعتبر اثباط مركز التنفس هو السبب الرئيسي لحدوث الوفاة في التسمم الحاد بالمورفينات .

-التأثير على مركز القيء : يحفز المورفين بشكل مباشر منطقة قداح المتقبل الكيمياوي CTZ مؤدياً الى حدوث القيء .

- تحرير الهستامين : المورفين يحفز إفراز الهستامين مؤدياً الى توسع الأوعية الدموية والتعرق وتقلص القصيبات الهوائية .

-التأثير على العين : المورفين يضيق البؤبؤ نتيجة تحفيز مستقبلات (ميو) و (كبَا)

-المورفين يحفز نواة Edinger –Westphal في العصب المحرك البصري oculomotor nerve الذي يحفز الأعصاب اللاودية في العين حيث ينتقل التحفيز من العصب الثالث الى العقدة الهدبية ثم الى العصب اللاودي للعضلة الدائرية مؤدياً الى تقلصها وتضييق البؤبؤ وتعد هذه العلامة من ميزات استخدام المورفين .

-التأثير على الجهاز القلبي الوعائي : ليس للمورفين تأثير كبير على سرعة القلب أو ضغط الدم ماعدا في الجرع العالية التي قد يحصل معها تباطؤ القلب وانخفاض ضغط الدم . وعموما بسبب اثباط التنفس وارتداد ثاني اوكسيد الكاربون يحصل توسع في الأوعية الدماغية ويزيد ضغط السائل المخي الشوكي لذا فان المورفين لا ينبغي ان يعطي في جروح الرأس head injury .

-الجهاز المعدي المعوي : يقلل المورفين من إفراز وحركة المعدة ويقلل من حركة الأمعاء وإفرازها ويزيد من شد العضل المعوي وشد عاصرة المخرج ويحدث الإمساك ويستخدم لعالج الإسهال . كما ان المورفين يزيد إفراز الصفراء ويزيد ضغط القنوات الصفراوية نتيجة تقلص عضل الصفراء وتقلص العاصرة الصفراوية ، كما ان المورفين يزيد من إفراز البنكرياس .

-التأثيرات الصماوية :ان المورفين يثبط إفراز الهرمونات المحفزة لإفراز الهرمونات المحفزة للقند gonadotropin وإفراز الهرمون المحفز لإفراز هرمونات قشرة الكضرية وبذا فانه يقلل كل من الهرمون المحفز للجريبات FSH والهرمون اللوتيني LH والهرمون المحفز لقشرة الغدة الكضرية ، ويقل مستوى التستستيرون والكورتزول ، ويحفز المورفين إفراز البرولاكتين وهرمون النمو من خلال كبحه للاثباط الدوباميني ،كما ان المورفين البرولاكتين وهرمون النمو من خلال كبحه للاثباط الدوباميني ، كما ان المورفين

يزيد من إفراز الهرمون المانع للابالة ADH ويقلل حجم البول ، ان تأثيرات المورفين على حرارة الجسم ثناية الطور معتمدة على الجرعة، الجرع القليلة تقلل الحرارة والجرع العالية تزيدها.

الاستخدامات السريرية للمورفين :

إحداث التسكين analgesia : ويستخدم لآلام احتشاء العضلة القلبية ، الآلام الحشوية الحادة ، نوبات تهيج القولون ، الآلام المعوية والكلوية ،الآلام السرطانية الحادة والمزمنة ، يعطى في التحضير للعمل الجراحي (وينهى عن استخدامه في اصابات البطن الجراحية الحادة (التهاب الزائدة الدودية ،التهاب البنكرياس الحاد النزفي ، التهاب البريتون الحاد ،التهاب المرارة الحاد).

1- يستخدم في علاج عسر النفس الناجم عن الاستسقاء الرئوي حيث يقلل المورفين من المقاومة الوعائية المحيطية بسبب تأثيره المرخي للأوعية الدموية .

2- بسبب احداثه الامساك فان المورفين والادوية المشابهة قد تستخدم في علاج الاسهال الشديد.

3- لعلاج السعال : يحدث المورفين اثباط مركز السعال غير ان الكودايين والدكستروميثورفان أكثر استخداما لهذا الغرض خصوصا ان فعالية الكودايين في منع السعال أكثر من المورفين.

الحركية الدوائية للمورفين

امتصاصه من الجهاز الهضمي بطيئا والدواء غالبا لا يعطى عن طريق الفم ، وبالمقارنة فان الكودايين يمتص بشكل جيد عن طريق الفم ويعطى فميا . ولان المورفين يتعرض الى أيض المرور الاول first pass في الكبد لذلك يعطى حقناً عن طريق الوريد او العضل او تحت الجلد . وفي مرضى السرطان الذين يعانون من آلام مزمنة قد يعطى عن طريق الفم على شكل حبوب بطيئة التحرر slow release ، فيما حضرت حديثا محاقن بمقدور المريض حقنها لنفسه . ومن الجدير بالذكر ان المورفينات قد يساء استخدامها بطرق مثل استنشاق مساحيقها او تدخين المورفين الخام والتي تعطي تأثيراً سريعاً .

يتوزع المورفين بشكل سريعفي الجسم ويدخل جميع اجهزة الجسم كما يعبر المشيمة الى الجنين (لا ينبغي استخدامه كمسكن اثناء الولادة) ويعد المورفين اقل ذوبانية في الدهون من الفنتانيل والميثادون والهيروبين لذلك فان وصوله الى الدماغ اقل من هذه الادوية .

يتأيض المورفين بالاقتران بحامض الكلوكورونك في عدة مواقع ويعد مؤيضه مورفين -6- كلوكورنايد فعالا جدا كمسكن ، تطرح المؤيضات المقترنه في البول وكمية قليلة في الصفراء.

المورفين يجب ان تقلل جرعته في الشيوخ لعدة اسباب منها قلة الأيض وانخفاض الوظيفة الكلوية ،كما انه لا ينبغي ان يعطى للرضيع لضعف المقدرة على أيضه ، فترة فعل المورفين 4-6 ساعات (بعض خصائص المسكنات المركزيه ، جدول رقم 19) .

المستحضرات والجرع

المورفين محضر على شكل سلفات في حبوب 15 ،30 ،60 ملغم وشراب 10 ،20 ملغم / 5 مل ، وتحاميل 5 ،10 ،20 ،30 ملغم وحقن 1، 2، 4 ، 5 ملغم /مل .

الاعراض الجانبية

المورفين يحدث القيء، حدة المزاج ، انخفاض الضغط ،ارتفاع ضغط القحف وقد يكون خطيراً في جروح الرأس heading injury ، المورفين يزيد من اختناق الدماغ ischemia وربما يحدث ارتداد البول الحاد في مرضى تضخم البروستات ، ويجب ان يستخدم بحذر او يمتنع عنه في مرضى الربو والعجز الكبدي . في حالات التسمم يحصل غثيان وقيء وجفاف الفم ،تسارع القلب ،النعاس ، تضييق البؤبؤ ، تثبيط التنفس الذي ربما يكون حاداً مؤدياً الى الوفاة فضلا عن الوهط الوعائي الناجم من اثباط المركز الوعائي الحركي vasomotor . ويجب ان يعالج بأيقاف العلاج واعطاء مضادات المورفين .

وتظهر علامات الادمان على المدمنين متمثلة باضطرابات ذهنية ، ضعف الذاكرة ، واضطرابات دموية قلبية ووعائية ، وهبوط الضغط وفقر الدم . واضطرابات غذائية ، وفقدان الشهية ونقص الوزن وتضيق البؤبؤ . وان حرمان المدمن من المورفين يؤدي الى ظهور الاعراض الانسحابية المتمثلة بالتثاؤب والقلق وزيادة الافراز الأنفي والتدمع والتعرق وبعد 24 ساعة تظهر عليه العصبية والتوتر والارق والآلام العضلية وتسارع القلب والتنفس وآلام بطنية. ويعالج باعطاء بدائل المورفين في مراكز طبية متخصصة .

مضادات الاستطباب بالمورفين والتداخلات الدوائية :

تشمل مضادات الاستطباب : حالات القيء الحادة ، الرضع ، تضخم البروستات ، نقص الدرقية ، ارتفاع ضغط القحف ، القصور او العجز الكبدي والبورفريا .

كما انه يجب توخي الحذر من اعطائه مع مضادات الكآبة (المثبطة لأنزيم الاوكسديز أحادي الأمين MAO-Inhibitors وثلاثية الحلقة tricyclic) ومثبطات الجهاز العصبي المركزي الباربجيوريت والكحول ومضادات الذهان كالفينوثيازينات حيث ان هذه الأدوية تآزر فعله المثبط لمركز التنفس والمثبط للمركز المحرك الوعائي .

التحمل والاعتياد tolerance and dependence :

ان الجرع المتكررة من المورفين يحدث لها تحمل للتأثيرات المثبطة للتنفس ،المسكنة ،النشوة والتأثير المنوم للمورفين ولكن لا يحصل تحمل لتأثيره المقلص للبؤبؤ وتأثيره المحدث للامساك. يحدث لدى المستخدمين اعتياد نفسي وجسمي للمورفين والشادات الاخرى ،وان الاعراض الانسحابية منه تتضمن أعراضا حركية ونفسية وكما وضحت سابقا .

مبريدين Meperidine (البيثيدين pethidine)

وهو مسكن مركزي مصنع (فنيل بيبيريدين) لا يرتبط تركيبيا بالمورفين . يمتص بشكل جيد عن طريق الجهاز الهضمي ، يعطى عن طريق الفم والعضل ، للدواء فترة فعل 2-4 ساعة وهي أقصر من المورفين ، يتأيض بازالة المثيل الى نورمبريدين في الكبد ويطرح في البول .

مبريدين

المبريدين أقل فعالية تسكينه من المورفين بعشرة مرات وله نفس الفعالية في اثباط التنفس كما للمورفين، ولكن ليس له فعالية مهمة على الجهاز القلبي الوعائي . وعندما يحقن وريديا فانه يقلل المقاومة الوعائية المحيطية ويزيد جريان الدم المحيطي وربما يزيد سرعة القلب ، كما في المورفين فان المبريدين يوسع أوعية الجملة العصبية ويزيد انتاج السوائل وضغط السائل المخي الشوكي ، لا يحدث تضيق شديد في البؤبؤ وربما يؤدي الى توسعه بسبب فعاليته المشابهة للاتروبين .

يستخدم كمسكن في الالام الحادة ويشار الى انه مسكن لاي ألم شديد . ليست له فعالية مضادة للسعال او موقفة للاسهال واحداثه لارتداد البول اقل ، وبسبب هذه المواصفات فضلا عن قصر فترة فعله فانه المسكن المركزي الذي غالبا يستخدم في الولادة .

ميثادون methadone

انتج من تحوير الداي هيبتان ، ان فعاليات هذا الدواء المصنع مشابهة للمورفين وهو أكثر فعالية من المورفين في الأعطاء الفمي . ان فترة الفعل التسكيني للميثادون مشابهة للمورفين بالرغم من ان عمر النصف له أطول ويرتبط ببروتينات البلازما ويتراكم في الانسجة ، يمتص بشكل جيد من المسلك المعدي المعوي ويؤيض في الكبد ويطرح في البول والصفراء كمؤيضات غير فعالة يستخدم بشكل رئيسي كمسكن ويستخدم للتقليل من الاعراض الأنسحابية للمدمنين على الهيروين والمورفين . يحدث من الأعراض الجانبية مايشابه المورفين ، يحدث له كل من التحمل والأعتياد ولكن الأعراض الأنسحابية منه أقل شده من بقية المورفينات .

ميثادون

الهيروين heroin

وهو مورفين ثنائي الاستيل ، أحد المسكنات القوية حيث ان 2- 5 ملغم من الهيروويين تعادل فعالية 10 ملغم من المورفين ، عند حقن جرعة علاجية منه تحت الجلد فانه يزيل الألم مع بداية فعل أسرع كونه أكثر ذوبانية في الدهون من المورفين ولكن فترة فعله أقصر منه. يتحول في الجسم الى مورفين، ان احداثه للنشوة وبالتالي الادمان عليه أكثر من المورفين لذا لا يستخدم طبيا .

الهيروويين

فنتانيل fentanyl

ويستخدم هذا الدواء للتخدير وهو اكثر فعالية من المورفين وبداية فعله اسرع وفترة فعله اقل وقد تم التطرق اليه في المخدرات العامة .

سفنتانيل sefentanil وهو اكثر فعالية من فنتانيل وأسرع فعلا وأقصر فترة فعل منه ، اما ألفنتانيل alfentanil فهو اقل فعالية من الفنتانيل واسرع منه فعلا واقصر فترة فعل لكنه أقل فعالية ، رميفنتانيل remifentanil ايضا أقل فعلا من فنتانيل ويستخدمون كمساعدين adjunct للتخدير العام (التراكيب الكيمياويه ذكرت في فصل المخدرات العامه).

الشادات متوسطة الفعل moderate agonists

كودايين codeine

انه مسكن متوسط الفعل له (10/1) قوة المورفين التسكينية ، ويحدث اثباط تنفسي أقلل كما انه يحصل الميل للادمان عليه أقل من المورفين ، ان 15% من الكودايين تتأيض في الجسم الى مورفين ولكن فعالية الكودايين تعود الى الكودايين نفسه ، يستخدم الكودايين في العديد من المستحضرات كمسكن ممزوجا مع المسكنات الطرفية peripheral analgesics كما مع الاسيتامينوفين . غالبا ماتستخدم هذه المستحضرات لعلاج الالام التي لا تفيد فيها المسكنات الطرفية بمفردها غير انه غير كافي لأزالة الألم بعد العمليات الجراحية بمفرده .

كودايين

الكودايين يعطى عن طريق الفم بجرعة 10-15 ملغم كمثبط للسعال لاثباطه مركز السعال في النخاع الشوكي . وللتسكين قد يعطى عن طريق الفم اوالحقن الوريدي بجرعة 5-64 ملغم معتمدا على حجم وعمر المريض وطبيعة الألم .

أوكسي كودون oxycodone

انه مسكن تعادل 10-15 ملغم منه فعالية 10 ملغم من المورفين او 120 ملغم من الكودايين ، وبعد الأعطاء الفمي فان التأثير المسكن يبدأ خلال 10-15 دقيقة ويصل ذروة التأثير بعد 45 دقيقة ويستمر 3-6 ساعات . يستخدم في الآلام المتوسطة و الشديده مثل الآلام الناجمة عند الجروح وانزياح المفاصل وآلام الكسور والآلام العصبية وآلام مابعد الولادة وقد مزج بعدة مستحضرات مع المسكنات الطرفية كالاسبرين والفيناستيل والكافايين .

اوكسي كودون

ميل المتعاطين له للادمان عليه اقل من المورفين ، أعراضه الجانبية تشمل الدوار والضعف والغثيان والقيء والامساك والشري urticaria والهرش الجلدي . اما اثباطه للجهاز القلبي الوعائي والتنفسي فهي مشابهة للكودايين .

بروبوكسي فين propoxyphene

يستخدم كمسكن ويرتبط كيمياوياً بالميثادون لكنه 12-15 مرة أقل منه فعالية كمسكن وفي الجرع المتكافئة دوائيا فأن له خصائصا واعراضا جانبية مشابهة لبقية المسكنات المركزية . يعطى بجرعة 60-120 ملغم عن طريق الفم وتكون فترة التسكين 4-5 ساعات .

بروبوكسي فين

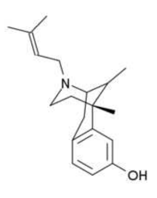
الشادة – الضادة والشادة جزئيا

بنتازوسين pentazocine

وهو من المسكنات التي لها فعل مختلط شاد- ضاد agonist- antagonist حيث ان لها فعلا مضاد للمورفين (تغلق مستقبلات ميو M ودلتا) ، وهي مسكنات جيدة من خلال فعلها الشاد على مستقبلات (كبَا)

وانها لاتحدث اضطرابات ذهنية مثل النالورفين وأقل من المورفين في احداث النشوه (السرور) euphoria . يعطى بجرعة 30- 50 ملغم (4 مرات أقل فعالية من المورفين) وفترة فعله 3-4 ساعات . يستخدم لتسكين الالام المتوسطة ويستخدم بدل من المورفين لعلاج اعراض الحرمان المورفيني في علاج المدمنين على المورفين ، ربما يعطى عن طريق الفم او الحقن ، في الجرع العالية يحدث الدواء اثباط تنفسي من الممكن عكسه بالنالوكزون ، ويقلل حركة الجهاز الهضمي . الجرع العالية تزيد ضغط الدم وتحدث القلق ،الهلوسة والكوابيس الليلية وتسارع القلب والدوار .

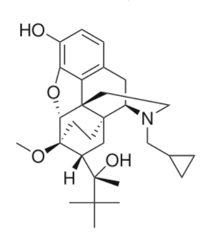
لا يفضل استخدامه لدى مرضى الجلطة القلبية لانه يزيد معدل الضغط الابهري aortic pressure وضغط الشريان الرئوي ويزيد عمل القلب . كما ان الدواء يقلل الجريان الدموي الكلوي ، ويحصل التحمل والاعتياد عليه مع الاستخدام المتكرر .



بنتازوسين

بيوبرينورفين Buprenorphine

ايضا يعمل كضاد على مستقبلات (ميو) يتميز بانه لايحدث الأدمان او التعود عليه بسبب خواصه المضادة للمورفين ، يستخدم بديلا عن المورفين في ازالة آلام احتشاء عضلة القلب وآلام مابعد الجراحة .



بيوبرينورفين

الجرعة 0ر3 - 0ر6 ملغم بالعضل يكرر عند الحاجة كل 6-8 ساعات كما بالامكان حقنه وريدياً ببطئ . يؤيض بالانزيمات الكبدية بازالة مجموعة الألكيل والاقتران بحامض الكلوكورونك ويطرح عن طريق الصفراء والبول ، يحدث أعراضا جانبية منها النعاس والقيء والغثيان والدوار والاثباط التنفسي الذي لا يمكن عكسه بالنالوكزون nalaxone .

نالبوفين nalbuphine

يشبه البنتوزوسين حيث يستخدم لعلاج الآلام المزمنة غير انه لا يحدث تأثيرات على القلب كما ان احداثه للتأثيرات النفسية اقل من البنتوزوسين ويحدث الدواء اثباطا تنفسيا . 10 ملغم من النالبوفين تعادل في فعاليتها المسكنة 10 ملغم من المورفين وان الاثباط التنفسي متساويا لكلا الجرعتين من الدوائين .
أعراضه الجانبية تتضمن النعاس والميل للنوم ، التعرق ،الصداع ، النشوه .نصف عمر الدواء 5 ساعات .

نالبوفين

المسكنات الاخرى

ترامادول tramadol

وهو مسكن مركزي يرتبط بمستقبلات (ميو) كما انه يثبط قليلا أعادة التقاط النورابنفرين والسيروتونين ، فعاليته المثبطة للتنفس أقل من المورفين ، الدواء يتأيض في الكبد وأحد مؤيضاته فعالا . يستخدم للآلام المتوسطة والشديدة ، قد يحدث تفاعلات تأقية anaphylactic ، يجب تحاشي اعطاءه في مرضى الصرع خصوصا الذين يتعاطون الكاربامازبين لانه يزيد من أيضه بسبب الحث الانزيمي ، كما يتحاشى اعطاءه في مرضى الكآبة الذين يتعاطون مثبطات الاوكسديز احادي الامين او مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة او مضاددات الكآبة المثبطة لاعادة التقاط السيروتونين .
تأثيراته الجانبية : الغثيان والقيء وجفاف الفم واثباط مركز التنفس ، وتظهر أعراض متلازمة الانسحاب عند الانسحاب منه .

ترامادول

مضادات المورفينات

نالوكزون naloxone

وهو مشتق ن - أليل للأوكسي مورفون وهو ضاد للمورفينات يستخدم في علاج الاثباط التنفسي، والأغماء ، والتأثيرات الوعائية للمورفينات وخلال 1-2 دقيقة من حقنه ، ليس له فعالية شادة لذلك فانه لا يثبط التنفس ، وهو ضاد بغض النظر عن طبيعة المستقبلات المشغولة بالدواء المورفيني غير ان جرعة أكبر ربما تكون مطلوبة كمضاد للمورفينات الشادة – الضادة مقارنة بالجرعه المطلوبه لمضاددة المورفين ، جرعة البالغين من النالوكزون هي 4ر0 - 2 ملغم وريديا خلال فترات 2-3 دقائق حسب الحاجة ، وتستطيع هذه الجرعة

الوريدية معالجة الاثباط التنفسي خلال 30 ثانية ، حيث ان فعله سريع ويستمر 45 دقيقة او اكثر ولان المورفينات غالبا ماتكون طويلة المفعول لذا يتطلب حقن النالوكزون عدة مرات وربما يتطلب التسريب الوريدي . غالبا يعطى حقنا، ويتأيض في الكبد وتقترن مؤيضاته بحامض الكلوكورنك . في الولادة فان الام التي اخذت أحدى المورفينات ربما تحتاج اعطاء جرعة من النالوكزون قبل الولادة لعكس الاثباط التنفسي لدى الجنين ومن الممكن ان يحقن النالوكزون الى الجنين عبر الحبل السري .

نالوكزون

نالتريكزون naltrexone

وله فعل مشابه للنالوكزون وله فترة فعل أطول منه ثلاث مرات ، كما ان من الممكن اعطاءه فميا . ان جرعة فمية مفردة منه تستطيع غلق تأثيرات الهيروبين لمدة 48 ساعة ويعطى مع الكلوندين clonidine وأحيانا مع بروبرينورفين bruprenorphine للعلاج السريع للتسمم بالمورفينات . كما انه جيد لعلاج الكحولية بآلية غير معروفة ولكن تفضل عليه البنزوزبينات .

من اعراضه الجانبية الغثيان والقيء وآلام المفاصل وآلام وتشنجات بطنية وقد سجلت عليه سمية على الكبد ويحذر اعطاءه لمرضى التهاب الكبد الحاد او مرضى الفشل الكبدي .

نالتريكزون

الفصل الثالث

أدوية الجهاز الهضمي

Pharmacology of Digestive system

علاج القرح الهضمية Treatment of Peptic Ulcer Disease

إن العديد من الحالات المرضية التي تصيب الجهاز الهضمي العلوي تحدث نتيجة زيادة إفراز الحامض المعدي والببسين وتشفى هذه الحالات عندما يثبط افراز الحامض المعدي والببسين ومن هذه الحالات التهاب المريء الارتجاعي gastroesophageal reflux والتهاب المريء esophagitis , قرحة المعدة والاثنى عشر وكذلك القرح المصاحبة للاورام المنتجة للكاسترين مثل متلازمة زولينجر الياسن Zollinger-Ellison syndrome , والقرح الاجهاد stress ulcer .

العلاج في هذه الحالات يتركز على :

- تعديل neutralize الحامض واثباط افرازه واثباط نشاط الببسين .
- زيادة مقاومة الظهارة الهضمية او حماية القرح الهضمية من فعل الحامض والببسين .
- الحد من نشاط جرثومة الهاليكوبكتر بايلوري H. pylori .

ان ظهارة المعدة تقسم الى ثلاث مناطق افراز وهي :-

1- Cardiac gland area: التي تفرز المخاط والببسينوجين .

2- Oxyntic parietal gland area: التي تفرز ايونات الهايدروجين والببسينوجين والبايكاربونات .

3- Parietal gland area منطقة الغدد الجداريه : التي تفرز الكاسترين والمخاط .

ان الخلايا الجداريه parietal cell تفرز (H^+) بالاستجابة الى الكاسترين والتحفيز الكوليني والهستاميني. ان كل من الكاسترين والاستيل كولين يحفز افراز الحامض من خلال مستقبلات يتضمن تحفيزها تنشيط البروتين كاينيز proten kinases الخلوية وازدياد نشاط مضخة الهيدروجين – البوتاسيوم H^+-K^+ مؤدية الى زيادة افراز الحامض في التجويف المعدي . اما عند تحفيز الحامض بالهستامين فأن البروتين المرتبط بالكوانين نيوكليوتايد Guanine nucleotide – binding protein فيثبط إنزيم الكوانيليت سايكليز الذي يؤدي الى زيادة الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي الذي يحفز مضخة الهيدروجين – البوتاسيوم H^+-K^+ .

مضادات الحموضة Antacids

مضادات الحموضة الجهازية Systemic antacids

- **بيكاربونات الصوديوم Sodium bicarbonate**

وهي من المستحضرات شائعة الاستخدام اما بمفردها (backing soda) او مع سترات الصوديوم (ملح اندروس او ملح اينو Andrew's or Eno's salt) . كل غرام واحد من البيكاربونات يعدل 120 مل من HCl عياريته 0.1M

$$NaHCO_3+HCl \longrightarrow NaCl+H_2O-C_{O2}$$

والبكاربونات سريعة الذوبان وسريعة الامتصاص من الجهاز الهضمي لهذا فأنها قد تحدث القلويه الجهازيه systemic alkalosis التي تتميز بارتفاع ثاني اوكسيد الكاربون وارتفاع الاس الحامض PH للبلازما وفقدان الشهيته والضعف والتداخل الذهني ونادراً التكزز وعدم الكفاية الكلوية لهذا لاينصح بأستخدام بيكاربونات الصوديوم لفترة طويلة .

- **سترات الصوديوم sodiam citrate**

وهي ايضاً ذائبة وممتصة من الجهاز الهضمي وتحمل نفس خطر القلوية الجهازية التي وصفت لبيكاربونات الصوديوم عند استخدامها لفترات طويلة وغالباً ما تستخدم سترات الصوديوم وبيكاربونات الصوديوم معاً في مستحضر واحد .

مضادات الحموضة غير الجهازية non systemic antacids

وهذه المركبات اما انها لا تمتص من الجهاز الهضمي او تمتص بمدى محدود ، لذا فأنها لا تحدث قلوية جهازية ، ومن مضادات الحموضة غير الجهازية :

- **كاربونات الكالسيوم calcinm carbonate**

كاربونات الكالسيوم تتفاعل مع حامض الهيدروكلورك ببطء اكثر

$$CaCo_3+2HCl \longrightarrow CaCl_2+H_2O+CO_2$$

كل غرام يعدل 175 مل من حامض الهيدروكلوريك عياريته 0.1M وتحدث كاربونات الكالسيوم معاودة الحموضة rebound بالاضافة الى ان 40% من كلوريد الكالسيوم المنتج نتيجة معادلة الحامض يمتص ويزيد احتمالية فرط الكالسيوم في الدم وحدوث متلازمة Milk alkali لذا فأن كاربونات الكالسيوم لايفضل اعطائها لفترة طويلة .

- **هيدروكسيد المغنسيوم Magnesium hydroxide**

ويعتبر واحدا من اكثر مضادات الحموضة فعالية , ان عدم الذوبان النسبية لهيدروكسيد المغنسيوم يبطئ افراغه من المعده ويطيل فترة فعله المعدل للحامض المعدي

$$Mg(OH)_2+2HCl \longrightarrow MgCl_2+2H_2O$$

إن اغلب المغنسيوم يتفاعل مع الفوسفات او البايكاربونات وينتج املاح ضعيفة الامتصاص وهذه الاملاح هي المسؤولة عن الفعل الملين لهيدروكسيد المغنسيوم حيث يعتبر واحداً من محددات استخدامه هو حدوث الاسهال الذي يؤدي الى عدم توازن الماء والشوارد ، على اي حال ان المغنسيوم الممتص يطرح سريعاً عن طريق الكلى . ويجب الحذر من استخدامه عند مرضى عدم الكفاية او العجز الكلوي لزيادة سميته .

- **هيدروكسيد الالمنيوم Aluminum hydroxide**

وهو محلول غروي محضر كمستحضرات سائلة او حبوب يتفاعل مع الحامض في المعدة ويكون كلوريد الالمنيوم

$$Al(OH)_3+3HCl \longrightarrow AlCl_3+3H_2O$$

ولكن في الوسط القاعدي في الامعاء يعاد تشكيل هيدروكسيد الألمنيوم ، لايحدث هيدروكسيد الالمنيوم تأثيراً على حموضة الدم . على اي حال ان كلوريد الالمنيوم المتكون غير ممتص ويحدث الامساك . كما انه يرتبط ببعض الادوية (مثل النتراسايكلينات) والفوسفات ويمنع امتصاصها ، كل غرام من هيدروكسيد الالمنيوم يعدل حوالي 250 مل من حامض الهيدروكلوريك عياريته 0.1M ، والدواء فعال في خفض تركيز الحامض ولكن لايرفع حامضية المعدة الى اكثر من 6 . كما انه فعال في اثباط الببسين بالامدصاص adsorption والترسيب precipitation . الجرعة التي ينصح بها من المستحضرات السائلة للدواء هي 15-30 مل بعد ساعة وثلاث ساعات من الاكل .

- **ثلاثي سليكات المغنسيوم magnesium trisilicate**

تتفاعل هذه المادة مع حامض الهيدروكلوريك

$$2MgO.3SiO_2(x\ H_2O)+4Hcl \longrightarrow 2MgCl_2+3SiO_2+ (x+2)\ H_2O$$

يتحول الدواء في المعدة الى كلوريد المغنسيوم وثنائي اوكسيد السكيلون . وفي الامعاء يرتبط المغنيسيوم بالكاربونات ويمتص الكلوريد . ثلاثي سليكات المغنسيوم بالجرع العالية ربما تحدث الاسهال لهذا فأنها تستخدم مع هيدروكسيد الالمنيوم . ربما تمتص بعض السليكا وفي حالات نادرة تحدث حصى الكلى الحاوية على مركبات سليكونية .

الاستخدام السريري لمضادات الحموضة

- تستخدم مضادات الحموضة لازالة الالم في التهابات المرئ وقرح المعدة والاثنى عشر , وهي فعالة في التعجيل بشفاء القرح الهضمية خصوصاً قرحة الاثنى عشر . وفي الدراسات السريرية فأن 140 ملي مكافئ من مضادات الحموضة تعطى بعد ساعة وثلاث ساعات من وجبات الاكل ووقت النوم تؤدي الى التعجيل بشفاء القرح الهضمية ، ان مضادات الحموضة حينما تعطى بجرع كافية بعد ساعة من الاكل فأن تأثيرها قد يستمر لاربع ساعات واذا اعطيت جرعة اخرى بعد 3 ساعات فأن تأثيرها سيكون اطول ، ويظهر ان رفع حامضية المعدة من 1 الى 3,5 يعدل 99% من ايونات الهيدروجين في المعدة ، كما ان رفع حامضية المعدة الى ما فوق 4,5 يؤدي وبشكل ملحوظ الى خفض فعالية الببسين ، وتتثبط فعاليته تماماً عندما ترتفع حامضية المعدة الى 6 .
- من الممكن اعطاء مضادات الحموضة مع حامض ألجنيك alginic acid لتسهيل التصاق المزيج الى الظهارة المبطنة للجهاز الهضمي (مثل التهاب المريض الارتجاعي Reflux esophagitis)
- الداي ميثكون dimethcone يضاف احياناً الى مضادات الحموضة كمادة مانعة لحصول الرغوة او الفقاعات foaming لكي يقلل الانتفاخ flatulence . وهو عبارة عن بوليمر سيليكوني يقلل الشد السطحي

مؤدياً الى انجماع الفقعات مع بعضها وسهولة مرورها الى الاعلى او الى القولون . وياستثناء اقلاله للشد السطحي فأن الداي ميثكون خامل دوائيا ولا يمتص من الجهاز الهضمي .

- الاعراض الجانبية لمضادات الحموضة

- مضادات الحموضة تقلل امتصاص بعض الادوية مثل الكلوريرومازين , التتراسايكلين ، البنسيلينات , الايزونيازايد , الفنيل بيوتازون , الدجوكسين , كما انها تؤثر على طرح بعض الادوية مثل الساليسليت , الكنين , الافمفيتامين نتيجة تغيرها لحامضية البول

- قد تحصل متلازمة Milk alkali في المرضى الذين يتعاطون مضادات الحموضة الجهازية مع كميات كبيرة من الحليب وتتضمن المتلازمة , الصداع , عدم الارتياح , الضعف , الغثيان , القيء , فرط الكالسيوم في الدم , قلوية الدم والعجز الكلوي المزمن .

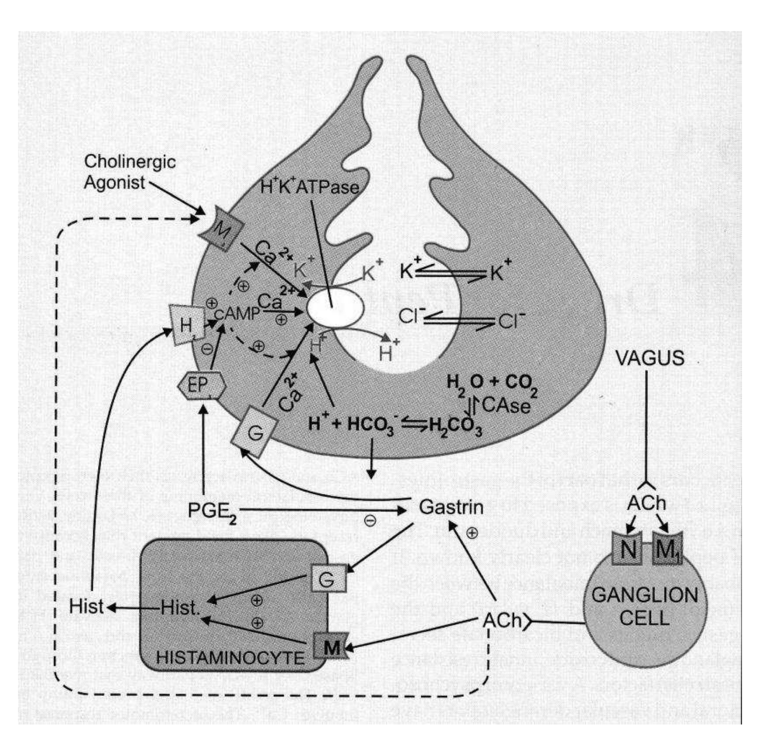
- مضادات الحموضة التي تحوي املاح المغنسيوم تسبب الاسهال والتي تحوي املاح الالمنيوم تسبب الامساك .

- مضادات الحموضة الحاوية على املاح الالمنيوم سجلت معها حالات اعتلال الدماغ encephalopathy خصوصاً في مرضى العجز الكلوي .

- حالات فرط الكالسيوم وحصى الجهاز البولي ولين وتنخر العظام سجلت مع مضادات الحموضة الحاوية على املاح الالمنيوم .

مضادات الكولين

الادوية المضادة للكولين تغلق النقل الكوليني في النسيج الهدف ما بعد العقدة العصبية بغلقها للمستقبلات الكولينية في العضلات الملساء والعنبات الغدية glandular acini (شكل رقم 15). ان هذه الادوية عند اعطائها بالجرع العادية عن طريق الفم ليس لها تأثيراً فعالاً على افراز الحامض المعدي . لذا فأن استخدامها في علاج القرح الهضمية ليس لتأثيرها على افراز الحامض بل لتأخير افراغ المعدة وتسهيل عمل مضادات الحموضة . كما انها مفيدة في المرضى الذين يعانون الآم القرحة ليلاً ويجب على المريض انتظار 1-2 ساعة بعد الاكل لكي تفرغ المعدة قبل تعاطي مضادات الكولين . كما انها لا تستخدم في قرحة المعدة لان تأخير الافراغ يطيل من فترة بقاء الحامض على تماس مع ظهارة المعدة . كما ان استخدامها في القرح الهضمية مصحوب بامراض جانبية منها انها ترخي المصرة المعدية المرئية مؤدية الى حصول التهاب المريء الارتجاعي كما ان استخدامها يصاحبه جميع الاعراضالجانبيه المصاحبه لاستخدام مضادات الكولين .



شكل رقم 15 : العوامل المؤثره على افراز الحامض المعدي وآلية الافراز

ومن الادوية المضادة للكولين التي تستخدم

- المركبات الطبيعية : الاتروبين , قلويدات البلادونا , السكوبلامين .
- المركبات المصنعة ونصف المصنعة : الميثان كولين , بروبانثلين , كلايكوبايروليت.
- البايرنزيين pirenzepine

ويكاد يقتصر استخدام مضادات الكولين الان على البايرنزبين في علاج قرح الجهاز الهضمي .

- بايرنزبين pirenzipine

وهو من مضادات الكولين ، وهو مركب ثلاثي الحلقة ، تركيباً يشابه مضادات الكآبة ثلاثية الحلقة , يقلل افراز الحامض المعدي المنشط بأغلب المحفزات مثل الاستيل كولين , والهستامين ,والكاسترين . وهو مركب ضعيف الامتصاص من المسلك المعدي المعوي , عمر النصف له 11 ساعة . له ألفه شديدة لاغلاق المستقبلات المسكرينة نوع M1 التي توجد في العقد العصبية الذاتية وألفته قليلة ضد المستقبلات المسكرينية نوع M2 في العضلات الملساء . كما ان به حسنة اخرى ان عبوره حاجز الدم الدماغ ضعيفاً فلا يحدث تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي . يستخدم لعلاج قرحة المعدة والاثنى عشر ، الجرعة 50 ملغم مرتين الى ثلاث مرات يومياً لمدة 4-6 اسابيع وربما يقتضي استخدامه 3 شهور في الحالات ضعيفة الاستجابة

بايرنزبين

تحسين مقاومة ظهارة الجهاز الهضمي Enhancement of mucosal resistance

تستخدم العديد من الادوية لتحسين مقاومة ظهارة الجهاز الهضمي عند علاج قرح الجهاز الهضمي ومن هذه الادوية :

- مستخلصات عرق السوس liquorice
- الخوالب البزموثيه Bismuth chelate
- سكرلفيت sucralfate
- البروستوكلاندنيات prostaglandines

- **مستخلصات عرق سوس**

الخلاصة الخام لعرق السوس تحوي مواد الكلسريزين glycyrrhizin (كلوكورونايد حامض الكليسيريتنك او الاينوزولون enoxolone) لها فعالية في القرح الهضمية . الكاربينوزولون carbenoxolone هو ملح ثنائي الصوديوم لهيموسيكسينات الاينوزولون يستخلص من عرق السوس ويستخدم في علاج القرح الهضمية حيث لوحظ انه يزيد فترة حياة life span الخلايا الظهارية 50% ويزيد كمية ونوعية المخاط وقدرته الوقائية كما انه يقلل انتشار H^+ من تجاويف المعدة الى الظهارة المعوية .

لقد استخدم الكاربينوزولون carbinoxolone لعلاج قرحة المعدة ولوحظ ان 40-70 % من القرح تشفى بعد 6 اسابيع . يمتص الكاربينوزولون من المعدة ويعود ليدخل الامعاء عن طريق الصفراء . لقد حضرت مستحضرات تحوي الكاربينوزولون مع حامض الألجنيك alginic لتسهيل التصاقه الى الظهارة ، ويستخدم مع مضادات الحموضة لعلاج التهابات وقرح المريء الارتجاعي .

لم يحتل الكاربينوزولون الخط الاول في العلاج بسبب اعراضه الجانبية حيث ان له تأثيرات مشابهة للتأثيرات المعدنية لقشرة الغدة الكضرية mineralo corticoid تتضمن ارتداد الصوديوم sod. retention ونقص

البوتاسيوم لذا لا يقتضي استخدامه من قبل مرضى ارتفاع ضغط الدم وامراض القلب الاختناقية والعجز الكلوي .

الخوالب او اللواقط البزموثيه Bismuth chelate

وبستخدم البزموث الغروي (tripotassiun dicitrate bismuthate) ، ان هذا الدواء لايؤثر على الافراز الحامضي للمعدة لكنه يخلب chelate البروتينات في نسيج القرحة ويكون طبقة وقائية مغطية ويمنع وصول الحامض والببسين واملاح الصفراء الى القرحة , يستخدم في القرحة المعدية والاثنى عشرية وله فعاليه تقترب من فعالية غالقات مستقبلات H_2 الهستامينية . قد يسبب هذا الدواء تلف عصبي واسوداد اللسان والاسنان والبراز . وقد حضرت منه حبوب اكثر تقبلاً من الشراب ، الجرعة 240ملغم مرتين يومياً .

سكروز اوكتاسلفيت (سكرلفيت) sucralfate

وهو عبارة عن هيدروكسيد الالمنيوم للسكروز , حينما يدخل هذا الدواء في البيئة الحامضية (المعدة) فأن بعض جذوره $\{Al_2(OH)_5\}^+$ تنفصل من السكروز ليكون مركباً يرتبط بالبروتينات المشحونة موجباً في منطقة التقرح مكوناً طبقة واقية . السكرلفيت ايضاً يرتبط بجزيئات الببسين حيث يحتوي الببسين شحنة موجبة وبهذا فأنه يثبط نشاط الببسين . ان السكرلفيت غير ذي جدوى في علاج التهاب المريء الارتجاعي لانه لا يتحول الى شكله الفعال الا بعد ان يصل الى المعدة (المحيط الحامضي) , ان فعاليته تكافئ فعاليته مضادات مستقبلات H_2 الهستامينية في علاج التهاب وقرحة المعدة والاثنى عشر . كما ينبغي عدم استخدام مضادات الحموضة معه ويجب ان لاتعطى 30 دقيقة قبل وبعد اعطائه .

يعطى السكرلفيت بجرعة غرام واحد اربع مرات يومياً ساعة قبل الاكل وللدواء فترة فعل حوالي 9 ساعات ويجب اعطائه لفترة 4-6 اسابيع لعلاج قرح المعدة والاثنى عشر وربما تحتاج بعض الحالات المقاومة الى 12 اسبوع من العلاج .

سكروز اوكتاسلفيت (سكرلفيت)

البروستوكلاندينات

هذه المواد هي مواد واقية للظهارة وآليه الوقاية تتضمن

1- انها تحفز افراز المخاط المعدي والبايكاربونات ويعتبر حاجز المحاط– البايكاربونات ضروري لوقاية الظهارة.

2- انها تزيد من الجريان الدموي (الاوكسجين والتجهيز الغذائي) وتزيل ايونات H التي تنتشر من التجويف الى الظهارة .

3- انها تقلل من افراز الحامض وتزيد من سرعة التكاثر الخلوي في الظهارة لتسريع اصلاح التلف الخلوي ويستخدم الميزوبروستول Misoprostol (PGE_2) لتسريع شفاء قرحة الاثنى عشر بجرعة 200 مايكروغرام اربع مرات يومياً .

مضادات مستقبلات H_2 الهستامينية

الهستامين يحفز افراز الحامض المعدي من خلال مستقبلات H_2 (شكل رقم 15). ان غالقات مستقبلات H_2 تغلق افراز الحامض المحفز بالهستامين والكاسترين والادوية الكولينية وتنبيه العصب الحائر vagus ، ان هذه الادوية تقلل افراز الحامض والببسين ولكن ليس لها تأثير على المصرة المريئية المعدية او العضل الاملس . كما ان سمية هذه الادوية واعراضها الجانبية قليلة مما جعلها ذات فائدة كبيرة في علاج قرحة المعدة والاثنى عشر ومتلازمة زولنجر الياسن Zollinger – Ellison syndrome وقرح الاجهاد الحادة والتهاب المريء الارتجاعي .

جدول رقم 20 كبعض مواصفات غالقات مستقبلات H_2 الهستامينية

الدواء	التوافر الحيوي (عن طريق الفم)	حجم التوزيع الظاهري	عمر النصف	الايض والطرح
السيميتدين	70%	2لتر/كغم	2 ساعة ويزداد في العجز الكلوي	يطرح اغلبه عن طريق الكلى , المؤيض الرئيسي s-oxide
الرانيتدين	50%	2لتر/كغم	3 ساعة ويزداد في العجز الكلوي	يطرح اغلبه عن طريق الكلى المؤيضات N- oxide ، S-oxide ، N- tesmethyl

سيميتدين Cimetidine

السيميتدين من مضادات مستقبلات H_2 الهستامينية يثبط افراز حامض المعدة القاعدي والمحفز basal and stimulated كما انه يقلل افراز الببسين ، حوالي 30% من الجرعة المعطاة تؤيض بالانزيمات المايكروسوية للكبد بتحويل السلسلة الجانبية للمركب من ثايوايثر الى سلفوكسايد ، اما الـ 70% الاخرى فأنها تطرح غير متأيضة في البول (جدول رقم 20) .

الاعراض الجانبية :- تحدث الاعراض الجانبية في عدد قليل من المرضى وهي قليلة عند استخدامه لفترة قصيرة ومن الاعراض الجانبيه الشائعة هي الصداع والدوار والاسهال والألم العضلي , على اي حال قد يحدث السيميتدين تأثيراً على الوظائف الجنسية حيث ان له فعالية مضادة للاندروجين وقد يقلل عدد النطف ويؤثر على الوظائف الجنسية . وقد يحدث السيميتدين كبر الاثداء وتورم وألم في حلمة واحدة او الحلمتين في بعض المرضى وهذا التأثير قد يكون ناجم عن زيادة مستوى البرولاكتين نتيجة لغلق السيميتدين لمستقبلات الدوبامين في الفص الامامي من الغدة النخامية او غلق المستقبلات التي تتوسط الفعل المثبط للاندروجين على استجابة نسيج الثدي للهرمونات المحفزة للقند gonads والايستروجين والبرولاكتين. كما يحدث السيميتدين اضطراب في وظائف نخاع العظم وانخفاض كريات الدم البيض الحبيبية وهي حالة معكوسة وتختفي عند العلاج وتحدث بشكل خفيف ، ومع ذلك فهي نادرة الحدوث . قد يحدث السيميتدين تغيرات كبدية في عدد قليل من المرضى مؤدياً الى ارتفاع انزيم SGOT و/ او SGPT, وارتفاع انزيمات الترانس امينيز والتي غالباً ما تعود الى مستواها الطبيعي عند قطع العلاج . كما لوحظ حدوث حالات اختلالات ذهنية منها الهلوسة والاختلاط الذهني وعدم الارتياح وحالات نادرة من الصرع البؤري والعام خصوصاً في المرضى الذين يعانون من امراض الكبد والعجز الكلوي او المرضى كبار السن ، كما لوحظ ازدياد كرياتنين المصل واليوريا في اعداد قليلة من المرضى ، السيميتدين ايضاً يتداخل في الايض المايكروسومي لبعض الادوية مؤدياً الى تعطيل ايضها ورفع منسوبها في الدم مثل الديازيبام والثايوفلين والوارفرين والانتي بايرين والبروبرانولول , والميبريدين والبنتوباربتنال والكلور ميثازول والامينوبايرين .

سيميتدين

رانيتدين Ranitidine

يختلف عن السيميتدين انه 8مرات اكثر فعالية من السيميتدين واطول فترة فعل لذا يستخدم مرتين يومياً ويعد بديل افضل خصوصاً وانه خال من التأثير المضاد للاندروجين واقل سمية على الكبد والكلى ولايثبط انزيمات

الكبد المايكروسومية ولايرفع مستوى الكرياتنين , (50%) منه تؤيض بالايض الكبدي وتطرح بشكل رئيسي عن طريق الكلية (جدول رقم 20) , يعطى بجرعة 300ملغم وقت النوم ا 150 ملغم مرتين يومياً .

رانيتدين

فاموتدين Famotidine

يشابه الراينتدين من حيث الفعل الدوائي لكنه 20-50 مرة اكثر فعالية من السيميتدين و3-20مرة اكثر فعالية من الرانيتدين يعطي فعله بعد ساعة من اعطائه ويثبط الافراز المعوي لمدة 10-12 ساعة ويعد من مضادات مستقبلات H_2 الاكثر فعالية ، يطرح عن طريق الكلى (65-70%)والكبد (30-35%) .

فاموتدين

نيزاتدين Nizatidine

وهو مشابه للرانتدين في الفعل الدوائي وقوة الفعاليه وعلى عكس السيميتدين والرانيتدين والفاموتدين التي يؤيض في الكبد فأن النيزاتدين يؤيض في الكلى وذلك لانه لا يحصل له ايض المرور الاول (90%) من الجرعة الفمية تمتص ويعطي ذروة التركيز في البلازما بعد 0,5-3 ساعات ويثبط افراز الحامض المعدي لمدة 10 ساعات عمر النصف 1-2 ساعة واكثر من 90% من الجرعة الفمية تطرح في البول (جدول رقم 20) ، ان كل من الرانتيتدين والفاموتدين والنيزاتدين لاتؤثر على نظام الايض المايكروسومي ولاتؤثر على بعض الادوية كما انها لا تحدث تضخم الاثداء . وعموماً ان انقاص الجرعة لجميع مضادات مستقبلات H_2 الهستامنية يعد مطلوباً عند مرضى عدم الكفاية الكلوية .

نيزاتدين

جدول رقم 20: الحركيه الدوائيه لغالقات مستقبلات H2 الهستامينيه

الادوية	الجرعة لعلاج قرحة المعدة والاثنى عشر الحادة (يوم)	جرعة علاج المريء الارتجاعي (يوم)	جرعة الوقاية من النزف المحدث بالاجهاد
السميتدين	800ملغم او 400 ملغم مرتين يومياً	800 ملغم مرتين يومياً150 ملغم مرتين يومياً	50 ملغم / ساعة التسريب المستقر
الرانتدين	700ملغم او 150 ملغم مرتين يومياً	20 ملغم مرتين يومياً	6,25 ملغم / ساعة بالتسريب المستمر او 50 ملغم وريدياً كل 6-8 ساعة
الفاموتدين	40 ملغم او 20 ملغم مرتين يومياً	150 ملغم مرتين يومياً	20 ملغم بالوريد كل 12 ساعة
النيزاتدين	300 ملغم او 150 ملغم		غير متوفر

الادوية المثبطة لمضخة البروتون proton pump inhiditors

منذ دخولها الى الاستخدام في الثمانينات احيطت الادوية المثبطة لمضخة البروتون بمزيد من الاهتمام لدورها في علاج القرح الهضمية . وهذه المجموعة من الادوية كيمياوياً هي بنزوايميدوزولات حضرت جميع افرادها للاستخدام الفمي ما عدا بنتابرازول حيث حضر للاسخدام الوريدي . كل هذه الادوية تمثل طلائع دوائية prodrugs ولحمايتها من التحطم في الوسط الحامضي فقد تم احاطتها بغلاف مقاوم للحموضة حيث انها تصل الى الوسط القاعدي للامعاء فيذوب غلافها المقاوم للحامض ويمتص الدواء . وينتشر الدواء عبر الاغشية الدهنية ليصل بعدها قنيوات الخلايا الجداريه parietal cell ويحدث له تحول جزئي molecular conversion فيتحول الى شكله الفعال الذي يتفاعل مع هيدروجين – بوتاسيوم ايتسباز (H-K Atpase) مكوناً معه اصره سلفايدية ثنائيه disulfide مؤدية الى اثباط الانزيم بشكل غير معكوس (شكل رقم 15). وبالتالي اثباط افراز الحامض المعدي القاعدي والمحفز ، ان هذه الادوية يقل توفرها الحيوي 50% عند اعطائها مع الغداء لذلك يجب ان تعطى على معدة فارغة . ويجب اعطائها ساعة واحدة قبل الاكل , وعموماً فأن هذه الادوية لها عمر نصف قصير 1,5 ساعة ، على اي حال ان تأثيرها الدولي يستمر 24 ساعة بسبب الاثباط غير المعكوس لمضخة البروتون حيث يتطلب 18 ساعة لتصنع هايدروجين – بوتاسيوم ايتيباز جديد ، ولان ليس جميع مضخات الهيدروجين – البوتاسيوم تتثبط بالجرعة الاولى فأن 3-4 ايام من العلاج بالدواء ضرورية للوصول الى افضل تأثير . وبنفس الوقت فأنه عند قطع العلاج فأن الافراز الحامض يتطلب 3-4 ايام للعودة الى مستواه غير المثبط ان مثبطات مضخات البروتون يحدث لها ايض المرور الاول على الكبد وليس لها تصفية كلوية لذا فأن عدم الكفاية الكلوية لا يقتضي انقاص الجرعة , التي يتطلب انقاصها عند عدم الكفاية الكبدية (الحركية الدوائيه لمثبطات مضخة البروتون جدول رقم 21).

جدول رقم 21 : خصائص الحركيه الدوائيه لمثبطات مضخة البروتون

الادوية	التوافر الحيوي	وقت ذروة التركيز(ساعة)	عمر النصف (ساعة)	الجرعة اليومية لعلاج قرح الجهاز الهضمي والتهاب المرئ الارتجاعي	جرعة يومية لمتلاقي الانتكاس وعودة المرض
اومبرازول	40-95%	1-3,5	0,5-1	20-40 ملغم	20 ملغم
ايسومبرازول	50-89%	1,5	1,2	30ملغم	15 ملغم
لانسوبرازول	80-90%	1,7-1	1,5	20 ملغم	10 ملغم
بنتابرازول	77%	2-4	1,9	40 ملغم	40 ملغم
رابيبرازول	52%	2-5	0,7-2	20 ملغم	20 ملغم

اومبرازول ايسومبرازول لانسوبرازول

بنتابرازول رابيبرازول

دواعي استخدام مثبطات مضخة البروتون

تفضل مثبطات مضخة البروتون على مضادات مستقبلات H_2 الهستامنية في قدرتها على اثباط افراز الحامض المعدي وشفاء القرح الهضميه لذا فأنها مفضلة في علاج التهاب المريء المتآكل erosive وقرحة ألاثني عشر، وبمدى اقل قرحة المعدة وحالات فرط الافراز المرضية مثل متلازمة زولينجر الياسن . كما انها تفضل في علاج التهاب المريء الارتجاعي . ان الدراسات السريرية اظهرت ان هذه الادوية تقلل من خطر نزف الجهاز الهضمي المحدث بمضادات الالتهابات غير الستيرويدية . كما انها تستخدم بنجاح مع المضادات الحيوية لعلاج جرثومة الهاليكوبكتر بايلوري .

الاعراض الجانبية :مثبطات مضخة البرتون قليلة الاعراض الجانبية . الاومبرازول يتدخل مع اكسدة الوارفرين , الفينتوين , الديازيبام , والسايكلوسبورين ولم يسجل ذلك مع مثبطات مضخة البروتون الاخرى،ربما يحدث هذه الادوية نقص فيتامينB12 لان البيئة الحامضية مطلوبة لامتصاصه.

العلاج بالمضادات الحيوية لجرثومة الهاليكويكتر بايلوري

ان العلاج المثالي لمريض القرح الهضمية الذي يثبت الفحص وجود جرثومة الهاليكوبكتربايلوري H.pybri هو اعطاء المضادات الحيوية , حيث لوحظ ان استخدام المضادات الحيوية يسرع كثيراً في شفاء القرحة مع خفض نسبة معاودة المرض (اقل من 15%) مقارنة بـ(60-100%) مع الادوية المضادة لافراز الحامض . ان علاج جرثومة الهاليكوبكتر بايلوري (80-90%) بالامكان الوصول اليه بالعديد من خلطات المضادات الحيوية , ويستخدم الان اما علاج ثلاثي يتضمن استخدام مثبطات مضخة البروتون مع اما(الميترونيدازول او الاموكسسلين) مع الكلرثرامايسن , او استخدام العلاج الرباعي ، مركبات البزموث bismuth subsalicylate مع المتريناديزول مع التتراسايكلين مع مضادات مستقبلات H_2 الهستامينة او مثبطات مضخة البروتين لمدة اسبوعين . حيث ان العلاج بمضاد حيوي واحد ليس مؤثراً كثيراً . علماً ان هناك الكثير من الخلطات الدوائية التي تتضمن استخدام اثنين من المضادات الحيوية مع مضادات مستقبلات H_2 الهستامينة او مثبطات مضخة البروتون غير ان مجمل الاستقصاءات السريرية تعطى نتائج متقاربة لهذه الخلطات الدوائية.

Treatment of diarrhea علاج الاسهال

يطرح يومياً 100-200 مل من السوائل في البراز والاسهال غالباً ما ينتج عن خلل في حركة السوائل والشوارد عبر ظهارة الامعاء . ويحصل الاسهال اما بسبب خلل في امتصاص السوائل والشوارد او فرط افرازها او بسبب كلتا الحالتين لذا فأن علاج الاسهال يتركز على

1- تعريض السوائل والشوارد المفقودة

2- واقلال خسارتها بأقلال طرحها او زيادة امتصاصها .

واغلب مضادات الاسهال تعمل لتحقيق الهدف الثاني ومن هذه الادويه :

1- الادوية التي تقلل حركة الامعاء : مثل المورفينات
2- الممدصات adsorpent مثل البكتين والكائولين
3- الادوية التي تتداخل مع طرح السوائل مثل املاح البزموث

الادوية التي تقلل حركة الامعاء

- **المورفينات :**

لها فعالية على الجهاز الهضمي حيث انها ترتبط بالمستقبلات المورفينة ما قبل الاشتباك في اعصاب الامعاء مثبطة تحرر الاستيل كولين وبالتالي التقليل من حركة الامعاء . كما ان المورفينات تزيد من شد العضلات العاصرة وتقلل النشاط الافرازي للمسلك الهضمي , وان اثباط حركة الامعاء يزيد اعادة امتصاص السوائل ، تستخدم لهذا الغرض الدايفينوكسيليت diphenoxylate والتي لها تأثير مسكن في الجرعة المستخدمة لعلاج الاسهال , لكن الجرع العالية او الاستخدام المطول ربما يحدث التعود على المورفينات , ان الدايفينوكسيليت قد تستخدم بمفردها ولكن في الكثير من المستحضرات تجمع مع الاترونين (2,5 ملغم دايفينوكسيلبت و 0,025 اتروبين) للافادة مع الاتروبين لغلق المستقبلات الكولينية

كما يستخدم اللوبيرمايد Loperamid الذي لا يعبر حاجز الدم الدماغ وليس له تأثير مسكن وليس في استخدامه احتمالية للادمان ، ويعطى بجرعة 2 ملغم مرة الى اربع مرات يومياً .

عموماً ان هذه الادوية قد تحدث دوار ، تشنج cramps , كما ولانها قد تحدث ضخامة القولون megacolon فيجب عدم استخدامها في الاطفال او المرضى الذين لديهم التهاب القولون .

لوبيرمايد دايفينوكسيليت

- **المدمصات adsorbents**

هي الادوية التي تبطن المسلك الهضمي وتمرص البكتريا والمنتجات السامة لها ومن هذه الادوية الكائولين kaolin وسليكات الالمنيوم والمغنسيوم hydrated magnesium aluminua silicate والبكنين وهو السكريات غير المهضومة للتفاح يعمل الاثنان كمواد ممدصة للبكتريا والسموم كما انهما يغطيان ويحميان الامعاء وهما اقل فعالية من الادوية المثبطة لحركة الامعاء (المورفينات) . يستخدم البكتين والكائولين في مستحضر واحد هو كاؤبكتين Kaopectate جرعته 1,2-1,5 غم بعد كل مرة اسهال (اقصى جرعة 9 غرام / يوم) وعموماً ان مستحضرات الكائولين والبكتين غير ممتصة وليس لها اعراض جانبية ماعدا الامساك كما انها تؤثر على امتصاص العديد من الادوية ويجب ان لاتؤخذ خلال ساعتين من اعطاء الادوية الاخرى .

- **املاح البزموث :-**

يستخدم bismuth subsalicylate لهذا الغرض حيث يرتبط بسموم البكتريا مثل سموم الاشيريشيا القولونية وسموم ضمات الكوليرا كما اشير الى انه يقلل حركة والتهابات الامعاء , فضلاً عن ذلك فقد لوحظ انه يقلل افراز السوائل من الامعاء وربما يكون فعله هذا يعود الى الساليسليت واثباطها للبروستوكلاندينات , على اي حال ان bismuth subsalicylate فعال في علاج اسهال السفر traveler's diarrhea ويفضل استخدام المضادات الحيوية لهذا الغرض .

- **كوليسترامين cholestyramine**

وهو ريسين يرتبط باملاح الصفراء , حيث ان املاح الصفراء المقترنة conjugated تمتص طبيعياً من نهاية المعي لذا فأن امراض نهاية المعي مثل مرض كرونز Crohn's disease او االتداخلات الجراحية في المنطقة تؤدي الى سوء امتصاص املاح الصفراء مما يؤدي الى حدوث الاسهال . لذا فأن الكوليسترامين يقلل من الاسهال المحدث بفرط املاح الصفراء في البراز . الجرعة العلاجية من الكوليسترامين هي 4- 5 غم

مرة الى ثلاث مرات يومياً قبل الطعام . الاعراض الجانبية تشمل الانتفاخ والامساك كما انه يعيق امتصاص العديد من الادوية والفيتامينات ويفضل عدم استخدامه خلال ساعتين من اعطاء ادوية اخرى .

typical structure of main polymeric groups

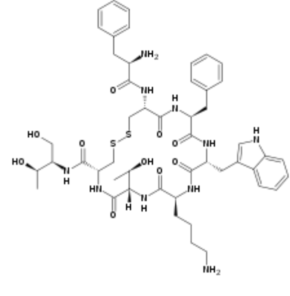
كوليسترامين

- **اوكتربوتايد octreotid**

ان السومتوستاتين somatostatin البروتين الذي يتكون من 14 حامض اميني والذي يفرز في المسلك المعدي والبنكرياس والغدة تحت المهاد له ادوار فسلجة عديدة منها :-

- انه يثبط افراز العديد من الهرمونات مثل الكاسترين , كوليسستوكاينين , كلوكاكون , هرمون النمو , الانسولين , السكريتين , متعددات الببتيدات البنكرياسية , الببتيد المعوي الفعال وعائياً vasoactive intestinal peptide والسيروتونين .
- كما انه يقلل حركة القناة المعدية المعوية ويثبط التقلص المراري
- يقبض الشبكة الشعرية للعضلات الملساء ويقلل جريان الدم البابي
- يثبط افراز بعض هرمونات النخامية الامامية

غير ان السوماتوستاتين له عمر قصير (3 دقائق) عندما يحقن وريدياً , لذا فقد حضر اوكتريوتايد تصنيعياً وله فعل يشابه السوماتوستاتين وحينما يحقن وريدياً فأن عمر النصف له 1,5 ساعة . كما انه يحقن تحت الجلد ويعطى فعلا لمدة شهر ، ويستخدم لعلاج الاورام العصبية الصماوية neuroendocrine tumors مثل كارسينويد VIPoma , carcinoid الذان يسببان اسهال افرازي secretory diarrhea كما انه فعال في علاج الاسهال الناجم عن التداخل الجراحي مع العصب التائه vagotomy .



اوكتربوتايد

علاج امراض المعي الالتهابية inflammatory bowel disease

امراض المعي الالتهابية غالباً ما يشار بها الى تقرح القولون ulcerative colitis ومرض كرونز Crohn's disease . تقرح القولون يتميز بحالة التهابية تشمل الظهارة القولونية ينجم عنها النزف والاسهال والزحير اما مرض كروتز فربما يشمل المسلك الهضمي من المرئ حتى المخرج .

يتضمن العلاج استخدام 5 - امينو ساليسلت (5-ASA) وربما يحتاج المريض علاجات اضافية مثل السترويدات القشرية وبعض الادوية المناعية مثل الازوثايوبرين azothioprine , و6- ميركابتوبيورين 6- mercaptopurine او الميثوتركسيت methotrexate . وفي مرض كرونز ربما تقتضي الحاجة لاستخدام الاضداد المناعبه كمضاد عامل التنخير الورمي - anti-tumor necrosis factor ∞(TNF∞)antibody , تستخدم ايضاً .

- **5- امينوساليسليت 5- Aminosalicylate**

لقد ادخل هذا الدواء في الاربعينات لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي وقد لوحظ انه يفيد المرضى الذين لديهم امراض المعي الالتهابي عندما يتعاطونه لعلاج التهابات المفاصل الروماتز ميه لديهم .

سلفا سالزين sulfasalazine : هو دواء يتكون من سلفابايردين sulfapyridine و 5- امينوساليسيلت مرتبطين برابطه ازوتيه . بعد اعطائه فمياً فأن 30% من السلفاسالازين يمتص من الامعاء الدقيقة وان الدواء الممتص يفرز في الامعاء , عموماً 75-85 من الجرعة الفميه المعطاة تصل الى القولون غير متأيضة وان بكتريا القولون تفصم الرابطه الازونية وتحرر السلفابايردين و 5 -امينوساليسيلت . حيث تمتص السلفابايردين وتؤستل وتقترن بحامض الكلوكوريورنيك في الكبد وتطرح اغلبها في البول اما 5- امينوساليسليت ومؤيضاته فأنه يبقى في القولون ويؤدي فعله من خلال اثباطه تخليق البروستوكلانديات ، ان عاللاج بالسلفاسلازين يخفف اعراض 85% من الحالات البسيطة والمتوسطة من تقرح القالون . وفي مرض كرونز فأن السلفاسالازين ذو تأثير جيد حينما يشمل هذا المرض القولون ايضاً اما في النوع الذي يشمل الامعاء الدقيقة فأن تأثير السلفاسالازين فيه قليلاً . يوصف السلفالازين بجرعة 500ملغم 4 مرات يومياً وربما تصل الحاجة الى 1 غرام 4 مرات يومياً في بعض الحالات .

من الاعراض الجانبية المسجلة مع استخدام السلفاسالازين هي فقدان الشهية والغثيان التي قد تتطلب انقاص الجرعة. وقد يحصل معه تفاعلات الحساسية وهرش جلدي ويجب متابعة عدد كريات الدم الحمراء والبيضاء كل اسبوعين عند استخدام العلاجً ولعدة اسابيع لتفادي حصول الحالات النادرة من التأثيرات على مكونات الدم .

سلفا سالزين

ومن الجدير بالذكر ان المكون الفعال للدواء 5- amino salicylic acid ظهر انه فعالاً حين اعطائه كحقنة شرجية حيث يعطى 4 غرامات في الليل ، وقد وجد ان فعاليته مشابهة للحقنة الشرجية للسترويدات (100 ملغم هايدروكورتزون) . ولتفادي الاعراض الجانبية للسلفابايردين فان مستحضرات اخرى من 5- امينوساليسليت حضرت لتصل الى منطقة الاصابة ، منها ميسسلامين mesalamine , كما حضر 5- امينوساليسليت على شكل مستحضر فمي بطيء التحرر في المسلك الهضمي (مثل pentasa) او مستحضر يعتمد تحرره على حامضية الوسط (مثل Asacol) وقد لوحظ ان استجابة تقرح القولون لهذه المستحضرات مشابه لاستجابته للسلفاسالازين . كما حضر الميسلامين على شكل تحاميل وحقنة شرجية. كما حضر مركب اولسلازين olsalazine الذي يحتوي جزيئتن من 5- امينوسالسليت مرتبطين بأصرة ازونية وبعد انفصام هذه الاصرة في القولون تتحرر جزيئتي 5- امينوساليسست (جدول رقم 22) .

اولسلازين ميسسلامين

- **انفليكسيماب Infliximab**

يعتبر ∞-TNF سايتوكايين التهابي يحدث التهابات مزمنة في العديد من الامراض منها مرض كرونز، ويعد انفليكسيماب مضاد مناعي TNF-∞antibody وبستخدم الدواء لعلاج الحالات المتوسطه والشديده لمرض كرونز ، تحصل الاستجابة خلال اسبوعين وقد سجلت استجابة سريرية في 50-80% من الحالات ومن الاعراض الجانبية التي سجلت على الدواء هي الهرش الجلدي , انخفاض ضغط الدم , الم الصدر , القشعريرة ، وهذه الاعراض وقتية وتختفي سريعاً .

- **بديسونايد Budesonide**

وهو دواء ادخل حديثاً لعلاج الحالات البسيطة والمتوسطة لمرض كرونز الذي يشمل الامعاء الدقيقة والقولون الصاعد . وهو عبارة عن ستيرويد مصنع له فعلاً ستيرويدياً قشرياً glucocorticoid قوياً وله فعلاً قشرياً معدنياً mineralocorticoid ضعيفاً وقد لوحظ ان له 200 ضعف الألفه للارتباط بالمستقبلات الستيرويدية القشرية و1000 ضعف الفعالية المضادة للالتهابات مقارنة بالكورتزول . يمتص بشكل جيد من المسلك الهضمي غير ان توافره الحيوي بعد الاستخدام الفمي قليلة (10%) بسبب أيض المرور الاول على الكبد ، يتأيض الدواء الى مؤيضين رئيسيين هما 16 a- hydroxyprednisolone و-B 6 hydroxyprednisolone بواسطة السايتوكروم ب 450 وان هذين المؤيضين قليلي الفعالية مقارنة بالدواء الاصلي .

بديسونايد

الاعتبارات السريرية :

على اي حال ان العلاج الاول للحالات الخفيفة والمتوسطة من تقرح القولون هو السلفاسالازين او ميسالامين عن طريق الفم فيما يفضل علاج الحالات الشديدة من تقرح القولون بأستخدام الحقنة الشرجية للستيرويدات او الميسالامين . السلفاسالازين يعطي بجرعة 500 ملغم / يوم عن طريق الفم ويزداد كل بضعة ايام لغاية 4 مرات يومياً ، الجرعة القصوى يجب ان لا تتعدى 8 غرام/ يوم . اما الميسلامين ومستحضراته فكما يظهر في جدول (22). الستيرويدات تستخدم في الحالات المتوسطة والشديدة . ويعطى البردنيزولون بجرعة 40-60 ملغم / يومياً ويظهر ان الستيرويدات والسلفاسالازين متساوين من حيث الفعالية ولكن الستيرويدات اسرع فعلاً . وفي الحالات الشديدة من تقرح القولون فيجب ان يدخل المريض المشتشفى ولا يعطى اي شيء عن طريق الفم ويعطى تغذية وريدية و الستيرويدات عن طريق الوريد حيث لا جدوى من استخدام السلفاسالازين والميسلامين في الحالات الشديدة من تقرح القولون ، كما وان السايكلوسبورين cyclosporine عن طريق التسريب الوريدي 4 ملغم / كغم / يوم يوصى به في حالات تقرح القولون الشديدة التي لا تستجيب للستيرويدات.

اما مرض كرونز فانه في اغلب الحالات يعالج بالسلفاسالازين , ميسلامين او الستيرويدات . كما يستخدم ازوثايوبرين azothioprine , ميركابتوبيورين mercaptopurine او ميترانيدازول .

السلفاسالازين اكثر فعالية حين يشمل مرض كرونز القولون وتعد مستحضرات الميسلامين بطيئة التحرر اكثر فعاليه من السلفاسلازين في مرض كرونز الذي يتركز في الامعاء الدقيقة . الستيرويدات تستخدم في علاج المرض خصوصاً الحالات الشديدة وتكون الاستجابة سريعة . الميترونيدازول مفيد في بعض المرضى خصوصاً الذين يشمل مرض كرونز لديهم القولون ، وعموماً يقتصر اعطاء الادوية المثبطة للمناعة مثل الازوثايوبرين والميركاتوبيورين على المرضى الذين لا يستجيبون للعلاجات الاخرى . الجرعة الاعتيادية للازوثايوبرين 2-2,5 ملغم /كغم / يوم والميركابتوبيورين 1- 1,5 ملغم/ كغم/ يوم.

السايكوسبورين فعال في مرض كرونز النشط active يعطى بجرعة فمية 7,9 ملغم / كغم / يوم ، غير ان اعراضه الجانبية تحد كثيراً من استخدامه . تعطى الميثوتركسيت بجرعة 25 ملغم / اسبوع عن طريق الفم او العضل كما يعطى انفلكسيماب بجرعة 5 ملغم / كغم لبعض الحالات التي تعتصي على العلاج .

جدول رقم 22: مستحضرات وجرع بعض الادوية التي تستخدم في علاج أمراض المعي الألتهابية

الدواء	المستحضر	الجرعة/يوم	مكان العمل
سلفاسالازين	حبوب	4-6 غرام	القولون
ميسلازين	ميسلازين (حقنة)	1-4 غرام	المستقيم ونهاية القولون
	Asacol (حبوب بطيئة التحرر)	2,4-4,8 غرام	النهاية القاصيه للامعاء والقولون
	Pentasa كبسول محفوظة في حبيبات دقيقة من الاثيل سليلوز	2-4 غرام	المعي الدقيق والقولون
اولسلازين	كبسول	1,5-3 غرام	القولون
بالسلازايد	كبسول	6,75 غرام	القولون

treatment of constipation علاج الامساك

فسلجة التغوط

ان اتساع القولون السيني sigmoid colon والمستقيم يعطي ايعازاً بالحاجة الى التغوط , ان وجود البراز في المستقيم يؤدي الى ارتخاء انعكاسي للمصرة الشرجية الداخلية وهي عضلات ملساء مما يعطي شعوراً بالتغوط . ويبقى التغوط من الممكن السيطرة عليه بواسطة المحافظة الواعية على المصرة الشرجية الخارجية التي تتكون من العضلات المخططة . ان التغوط المسيطر عليه الذي يساعد على تفريغ البراز يحدث بشكل واعي ومسيطر عليه عند ارتخاء المصرة الشرجية الخارجية وتتقلص rectus muscle البطنية وحبس الشهيق. ان عدد مرات التغوط تعتمد على التعود والغذاء فقد يتراوح من ثلاث مرات يومياً الى مرة اسبوعين .

الملينات laxatives

ان الامساك يعني صعوبة مرور البراز الجاف الصلب الذي يحدث اما نتيجة زيادة امتصاص السوائل من المعي او قلة تحفيز البراز للتغوط ، ان الملينات تستخدم بكثرة وبدون وصفة طبية .

تصنف الملينات عادة بناءاً على الية فعلها الى :

الغرويات الحجميه Bulk calloidals

الغرويات المحبه للماء Hydrophilic calloidals

وهي ادوية تحضر من الاجزاء غير المهضومة للفواكه والخضار والبدور . ان هذه الادوية تكون هلام gel في الامعاء الغليظة بقدرتها على حمل الماء ، كما ان تكون حجما ضخما Bulk يحفز الحركة الدودية المعوية ويؤدي الى طرح البراز خلال 3 ايام .

ان الملينات المكونة للحجوم الضخمه تتضمن متعدد السكريات الطبيعي ونصف المصنع والسليلوز المأخوذ من الحبوب والبذور وقشورها , والبزرقطونا palantago(psyilium) ، مثيل السليلوز وكاربوكسي مثيل سيليوز و والريسينات المصنعة ,

يجب ان تؤخذ هذه الملينات مع الماء حيث ان تعاطيها دون ماء ربما يؤدي الى حدوث انسداد المرئ , وانحشار البراز , وانثقاب الامعاء الدقيقة .

الملينات الملحية Saline laxatives

الملينات الملحية هي ادوية تحتوي على ايونات بطيئة الامتصاص مثل ايونات مغنيزيوم Mg^{2+} , كبريتات So_4^{2-} وفوسفات Po_4^{3-} . هذه الايونات تحمل الماء في الامعاء بالقوة الاوزوموزية وتؤدي الى حدوث تفريغ مائي watery evacuation خلال 1-3 ساعات بسبب دخول كميات كبيره من الماء الى تجويف القولون

فتحفزه ، تتضمن الملينات الملحبه هايدروكسيد المغنيسيوم وترترات البوتاسيوم الصوديوم وكبريتات الصوديوم وكاربونات المغنيسيوم .
ان السكر الثنائي نصف المصنع , لاكتيولوز lactulose ايضاً تم تحضيره كشراب ومستحضر مستقيمي ليستخدم كملين . ان الجرعة الفميه اليومية من لاكتيولوز متفاوتة من 7-40 غرام على شكل عدة جرع .

الملينات المحفزة stimulant laxatives
هذه الادوية تحفز تجمع الماء والالكتروليتات (الشوارد) في تجويف القولون فتحفز الحركة المعوية . الملينات المحفزة يجب ان تستخدم في حالات الامساك التي لا تستجيب للادوية الاخرى . ومن الملينات المحفزه:
-زيت الخروع castor oil
زيت الخروع يتم الحصول عليه من بذور نبات الخروع Ricinus communis حيث يتحلل الزيت مائياً في الامعاء الدقيقة الى حامض ريسينوليك ricinoleic الذي يعمل كمخرش موضعي فيؤدي الى تحفيز الحركة المعوية . الجرعة الفمية من زيت الخروع 5-20 مل وتعطي تأثيرها خلال 2-6 ساعات .
-الانثراكوينون anthraquinon وكسكرا سكرادا cascara sagrada التي يتم الحصول عليها من لحاء الضفيراء Rhamus purshiana)bark of barkthrom) وكذلك من السنا senna الذي يتم الحصول عليه من الاوراق او البراعم الجافة لنبات السنا مكي cassia autifolia او السنا الهندي cassia augustifolia وتحتوي على او 1،8- داي هايدروكسي انثراكوينون (danthran) والذي يستخدم لاحداث تفريغ الامعاء لانه يحفز الحركة المعوية نتيجة تحفيز ظفيرة ايرباخ Auerbach،s plexus ويظهر تأثير الانثراكوينون المفرغ للامعاء بعد 6 ساعات او اكثر من الجرعة الفميه .

مشتقات الداي فنيل ميثان
تتضمن هذه المجموعة الفينالفثالين phenalphthalein و بيساكوديل bisacodyl
ان الفعالية المفرغة للامعاء لهذه الادوية تعود لتحفيز الحركة الدودية للقولون colon peristalsis . حضر الفينالفثالين على شكل حبوب وشراب . الجرعة الفعالة 30-125 ملغم للبالغين و15-60 ملغم للاطفال . اما البيساكوديل فقد حضر على شكل حبوب مغلفة وتحاميل ومحلول للحقن المستقيمي ، الجرعة الفمية للبالغين 5-10 ملغم .
ان التأثير الملين للامعاء لمشتقات الداي فنيل ميثان يحدث بعد اكثر من 6 ساعات . وان من اعراضها الجانبية اضطراب توازن الشوارد ، كما ان الفينالفثالين قد يساء استخدامه abused لذا فأن هذه الادوية ينصح بعدم اعطائها بأكثر من 10 جرع.

فينالفثالين بيساكوديل

دوكسيت Docusates

وتسمى ايضاً بـملينات البراز Stool Softeners. لأن فائدتها في علاج الامساك تتم من خلال تليين البراز Softening of Stool والتي تؤدي الى استعادة الوظيفة الطبيعية للامعاء من حيث محتوى البراز وعدد مرات التبرز . هذه المواد غير مخرشة واكثر ملائمة لعلاج الامساك التشنجي spastic . من ادوية هذه المجموعة التي تستخدم طبياً هي دايوكتيك صوديوم سلفوسكسنيت dioctyl sodium sulfosuccinate و دايوكتيل كالسيوم سلفوسكسنيت dioctyl calcinm sulfosuccinate ، ان هذه الادوية خاملة دوائياً عندما تؤخذ طريق الفم وتحفز اختلاط الماء بالمواد الدهنية في البراز بسبب اقلال الشد السطحي . هذه الآلية تجعل البراز ناعم القوام . هذه الخاصية تجعلها اكثر ملائمة لمرضى الامساك التشنجي او مرض الفطر الشرجي anal fissure ومرض انتفاخ القولون impactin ، الجرعة الفمية للبالغين من دايوكتيل صوديوم سلفوسكسينيت هي 100-480 ملغم يومياً على عدة جرع وتأثيرها يظهر بعد عدة ايام ، اما جرعة البالغين لدايوكتيل كالسيوم سلفوسكسنيت فهي 50-40 ملغم يومياً على عدة جرع .

الملينات المزيتة lubricants

- الزيوت المعدنية

الزيوت المعدنية هي زيوت غير ممتصة نسبياً تؤدي الى تزييت البراز وربما تثبط اعادة امتصاص الماء بتغليفها جدار المسلك المعوي، ومنها .

- البرفين السائل liquid paraffin

وهو احد الزيوت المعدنية الشائعة الاستخدام , يزيد من سرعة مرور البراز في الامعاء الدقيقة بأقلال اعادة امتصاص الماء وقدرته الملينه softening ، الجرعة من 10-30 مل يومياً 2- 4 جرع متساوية . البرافين السائل لا ينبغي ان يستخدم لفترة طويلة , ويجب ان يستخدم بحذر عندما يكون هناك زحير مؤلم عند التبرز كما في الجراحات الشرجية ، كما سجل انه يتداخل مع التئام الجروح الشرجية . كما انه يتسرب من العصارة

الشرجية الى الخارج كما ويجب تحاشيه في مرضى مشاكل البلع خوفاً من حصول الالتهاب الرئوي الاستنشاقي aspirated pneumonia

- تحاميل الكلسرين glycerine suppositories

تستخدم تحاميل الكلسرين لتحفيز تفريغ القولون بقدرتها التزييتية لمسلك التبرز وغالباً ما تكون فعاله بعد 30 دقيقة من ادخالها الى المستقيم .

الاستخدامات السريرية للملينات

- ان الامساك من الممكن تصحيحه احياناً بالاغذية التي تحوي منسوب عالي من الالياف , والنشاط الرياضي وتحاشي الاجهادات النفسية , ويبقى استخدام الملينات كخط ثان في العلاج .

- يجب ان يؤخذ بنظر الاعتبار الامراض والادوية التي تقف خلف الامساك مثل المسكنات , مضادات الحموضة , المضادات الكولينية , مضادات الاسهال , مضادات الهستامين , مضادات مرض الباركسنون , سلفات الباريوم , الكوندين , المدررات (التي تحدث نقص البوتاسيوم), مثبطات خميرة الاوكسيديز احادي الامين (مضادات الكابة) , المرخيات العضلية , المورفينات , الفينوثيازينات , مضادات الكابة ثلاثية الحلقة .

- الملينات تستخدم قبل وبعد الجراحة لتليين البراز خصوصاً جراحات الفطر الشرجي او البواسير والجراحات الشرجية المستقيمية الاخرى (يفضل الملينات الحجميه) .

- تستخدم الملينات الحاوية على الالياف في علاج تهيج القولون والردب القولوني diverticular

- في الفحوص الشعاعية للمسلك المعوي او الكلى والتراكيب البطنية الاخرى تستخدم الملينات الملحية قبل الفحص الشعاعي لتفريغ الامعاء .

- المسهلات الملحية ايضاً تستخدم عند التسمم عن طريق الفم لتسهيل الخروج السريع للسموم من الامعاء .

- ان الاستخدام المطول للمسهلات يؤدي الى فقدان الماء والشوارد , اضطراب وظائف المعدة والامعاء , فرط طرح الكالسيوم في البراز ولين العظام , تمزق الزوائد الدودية الملتهبة المتورمة , الزحير .

المقيئات ومضادات القيءEmetics and antiemetics

فسلجة التقيء

يتكون منعكس القيء من ثلاث اقسام

1- تحفيز مستقبلات الاعصاب الحسية الطرفية المتواجدة في العديد من الانسجة مثل المخيخ (مثل القيء نفسي المنشأ) القنوات الدهليزية و تيه الاذن labyrinth , (مثل قيء دوار البحر) , البلعوم , المعدة والامعاء (مثل القيء المصاحب لالتهاب المعدة والامعاء), المساريق والبريتون (مثل القيء المصاحب لالتهاب البريتون) , البطن والحوض (مثل القيء المصاحب للدورة الشهرية), الصدر(مثل القيء المصاحب للعضلة القلبية)0000الخ

2- مناطق القيء المركزية

وتشمل منطقة قداح المستقبل الكيمياوي CTZ ومركز القيء, ان منطقة قداح المستقبل الكيمياوي تتحفز وترسل اشارات عصبية الى مركز القيء vomiting centre الذي يتواجد في النخاع medulla . ان مركز القيء يحتوي اعصاب كولينية وهستامينيه اما منطقة قداح المستقبل الكيمياوي فيحتوي على اعصاب دوبامينية

3- منعكس القيء الذي ينتهي بالعديد من الأحداث تتضمن ارتخاء عضل المعدة مصحوباً بالغثيان nausea واللعاب salivation والتدمع lacrimation وتنفس عميق وفي النهاية يغلق لسان المزمار المسلك التنفسي ويرتفع الحنك الرخو soft palate مصحوب بتقلص الحجاب الحاجز والعضل البطني .

الادوية المقيئة emetic drugs

تستخدم المقيئات بشكل محدود مثل حالات التسمم الحاد بالأدوية او الكيمياويات المأخوذة عن طريق الفم , واضطرابات الهضم الحادة acute indigestion الناجمة عن تعاطي كميات كبيرة من الغذاء . على اي حال ان المقيئات يجب تحاشيها عند مرضى القلب او الضغط لأنها ترفع الضغط , وفي الحمل والمرضى أصحاب الفتوق والقرح الهضمية المتقدمة advance peptic ulcers لان المقيئات ترفع الضغط داخل البطن .

- عرق الذهب (ابيكاك ipecac)

عرق الذهب هو الجذور او الرايبوزامات لنبات ينمو في البرازيل ووسط أمريكا . يعود تأثيره المقيئ الى التأثير الموضعي لنوعين من القلويدات التي يحتويها جذور ورايزومات النبات وهما أمتين emetine و سيفالين cephaeline وفضلاً عن تأثيرهما الموضعي في الجهاز الهضمي فانهما يمتصان ويحدثان فعلاً مقيئاً مركزياً . يوصف الايبكاك بجرعة 1-2 غم على شكل كبسول او 15-20 مل صيغة tincture واذا لم تحدث الجرعة الواحدة القيء خلال عشرين دقيقة فمن الممكن إعطاء جرعة ثانية , وان لم يحدث القيء فيجب اجراء

غسل المعدة ذلك لان الابيكاك مخرش للغشاء المخاطي وربما يحدث التهاب معدي معوي . كما ان له سمية على القلب بعد الامتصاص .

- سلفات النحاس cupric sulfate

سلفات النحاس مقيئ سريع الفعل مقارنة بالايبيكاك , وهي متوفرة على شكل حبيبات بلورية زرقاء او على شكل مسحوق ، تعطى بجرعة 0,3 غم مذابة في 100مل من الماء . ويجب الحذر اذ ان سلفات النحاس مادة آكلة corrosive لبطانة المعدة والأمعاء كما انها تحدث سمية على الكلى والكبد , لهذا فان الايبيكاك وابو مورفين أكثر اماناً منها

- ابومورفين apomorphine

ابومورفن يتم الحصول عليه من المورفين بفعل الاحماض القوية (مثل HCl) وهو مقيئ مركزي حيث ان حقنه بجرعة 2-8 ملغم تحت الجلد يحدث القيء خلال 5-10 دقائق , وبالامكان اعادة الحقن اذا لم يحدث القيئ خلال 15 دقيقة . غير ان المرضى الذين يحدث لهم القيء بواسطة ابومورفين غالباً ما يتثبط لديهم الجهاز العصبي المركزي ويشعرون بالنعاس او النوم . لهذا فأن ابومورفين لايستخدم في المرضى المغمى عليهم او متعاطي الأدوية المسدرة sedatives للجهاز العصبي المركزي.

وعادة لعكس التأثير المثبط للجهاز العصبي للابومورفين يعطى نالوكزون Naloxone بجرعة 0,01 ملغم / كلغم في الوريد او العضل او تحت الجلد .

الادوية المضادة للقيء Antiemetic drigs

ان القيء هو وظيفة دفاعية لاخراج المواد المخدشة المؤذية والسموم من الجهاز الهضمي . ولكن في احيان اخرى لايكون للقيء اية فائدة ومن ثم فأنه يؤدي الى اثار خطيرة مثل اذى او تمزق المريء وحتى في الشخص السليم فقد يؤدي القيء الى اختلال السوائل والشوارد كما ان استمراره يتداخل مع تغذية الشخص واعطائه الادوية الفمية وعموماً في علاج القيء من المفترض البحث عن السبب وعلاجه اولاً .

تستخدم العديد من الادوية لعلاج القيء ومنها

- مضادات الكولين مثل سكوبلمين scopolamine , ومضادات الهستامين على مستقبلات H_1 مثل سايكلزين cyclizine , دايمين هايدين dimenhydrinate , دايفين هايدرمين diphenhydramine , مكلوزين meclozine وميبرامين mepyramine . تحدث فعلاً مضاداً للقيء من خلال عملها على مركز القيء .

-مضادات الدوبامين dopamine antagonist وتتضمن هذه المجموعة دومبريدون domperidone , ميتوكلوبرمايد metoclopramide وهالوبريدول haloperidol وهذه الادوية تعمل على منطقة قداح المستقبل الكيمياوي CTZ والمسلك الهضمي , وكذلك مجموعة الفينوثيازينات مثل كلوبرومازين chlorpromazine و بروكلوربيرازين prochlorperazine وثاي اثيل بيرازين thiethyl perazine حيث تعمل هذه الادوية على منطقة قداح المستقبل الكيمياوي CTZ ومركز القيء vomiting centre.

- ميتوكلوبرمايد metoclopramide

وهو مضاد للدوبامين على مستقبلات D_2 ويستخدم بكثرة كمضاد للقيء مركزي العمل , ان للدواء العديد من الفعاليات على الجهاز الهضمي فأنه يزيد شد المصرة المعدية المريئية ويزيد من حركة المريء ويزيد من سرعة افراغ المعدة دون ان يؤثر على افراز الحامض المعدي , وقد لوحظ انه يقلل حدوث التهاب المريء الارتجاعي وفعال في علاج الغثيان والقيء المصاحب لاضطرابات المسلك المعدي المعوي , والقيء الحاصل بعد التداخلات الجراحية اوالقئ الناجم عن استخدام علاجات السرطان الاشعاعيه و الكيمياويه , كما انه يستخدم للاسراع في افراغ المعدة قبل التخدير الجراحي للحالات الطارئة ، يوصف الدواء 10 ملغم ثلاث مرات يومياً عن طريق الفم او الحقن العضلي او الوريدي . يمتص الدواء بسرعة من المعدة الفارغة ويعطي ذروة تركيزه خلال 40-120 دقيقة ،عمر النصف البلازمي له 4 ساعات , وحوالي 20% من الجرعة تطرح غير متأيضة في البول و60% تؤيض على شكل مقترنات كبريتية وكلوكورونيدية ، ان اشيع الاعراض الجانبية التي يحدثها الدواء هي اعراض الجهاز خارج الهرمي extrapyramidal effects

Cl, H_2N, O, N, H, N, O

ميتوكلوبرمايد

الاستخدامات السريرية لمضادات القيء

-دوار السفر motion sickness

يعالج بمضادات الكولين خصوصاً السكوبلمين scopolamine اومايسمى بهايوسين hyosciae . حيث يعطي بجرعة 0,6 ملغم وبالامكان اعطائه ثلاث مرات يومياً . كما يعالج دوار السفر بمضادات الهستامين مثل سايكلزين cyclizine 50 ملغم عن طريق الفم وبالامكان اعطائه ثلاث مرات يومياً او المكلوزين meclozine 50 ملغم مرة واحدة يومياً عن طريق الفم .

الادوية التي تعطي لدوار السفر يجب ان تعطي قبل 30-60 دقيقة من السفر خصوصاً المستحضرات الفمية التي سيصبح تعاطيها وامتصاصها غير ممكن لحصول القيء .

- الغثيان والقيء المصاحب للحمل

والذي غالباً يحصل في الفصل trimester الاول من الحمل وغالباً يختفي لحاله بعد 14 اسبوع من الحمل ولكن في الكثر من الحالات يحتاج الى علاج . تعطي مضادات الهستامين الغالقة لمستقبل H_1 , مثل مكلوزين , سايكلزين و دايفين هايدرامين ودايمين هايدرنيت استخدمت بنجاح في القيء المصاحب للحمل ويعد ميكلوزين الافضل لطوله فعله . وربما اعطيت الفينوثازينات مثل بروميثازين بجرعة 25 ملغم مرة واحدة يومياً ان لم تنفع مضادات الهستامين

- القيء ما بعد التخدير

تعالج الحالة باعطاء ميتوكلوبراميد , حيث ان اعطاء الفينوثازينات او غالقات مستقبلات H_1 الهستامينيه قد تؤدي الى تنشيط فعل المخدرات واستطالة فترة الافاقة .

- القيء المتسبب عن الادوية والعلاج الاشعاعي .

قيء العلاج الاشعاعي وكيمياويات السرطان يعالج بنجاح بالفينوثيازينات مثل بروكلوربيرازين وكذلك ميتوكلوبرامايد.

- القيء المصاحب لاعطاء ابومورفين يعالج بالفينوثيازينات.

- القيء المصاحب لاعطاء المورفينات يعالج بمضادات مستقبلات H_1 الهستامينية .

الفصل الرابع

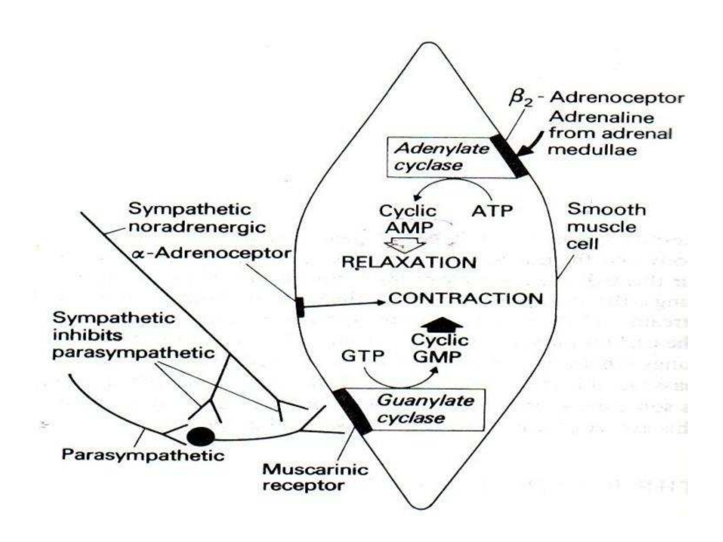
أدوية الجهاز التنفسي

Drugs of Respiratory system

مرخيات القصبات الهوائية bronchodilators

أن العضل الأملس للجهاز التنفسي يصله تجهيزا عصبيا وديا ولا وديا ، اللاودي يأتي من العصب التائه حيث تحرر الألياف اللاودية ناقل الأستيل كولين الذي يعمل على المستقبلات المسكرينية في العضل الأملس مؤديا الى تقلصها (انقباض قصبي) إن هذا التقلص يتوسطه إنزيم الكوانليل سايكليز guanylyl cyclase حيث يتنشط هذا الإنزيم عند ارتباط الأستيل كولين بمستقبله المسكريني في العضل الأملس ، ويؤدي الكوانليل سايكليز الى تكون الكوانوسين أحادي الفوسفات الحلقي (cGMP) من الكوانوسين ثلاثي الفوسفات . ان الكوانوسين أحادي الفوسفات الحلقي يحرر الكلسيوم ويسهل عملية التقلص حيث يعمل الكالسيوم كأيون للتهيج – التقلص excitation contraction coupling ion . كما أن العضل الأملس مجهز بألياف ودية وتحوي العضلات الملساء على مستقبلات ألفا (α) ومستقبلات بيتا 2 (β2) وان ارتباط النورادرينالين بمستقبلات بيتا 2 يؤدي الى تنشيط الادنليل سايكليز adenylyl cyclase وينتج عن ذلك تكون الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي (cAMP) من الادنوسين ثلاثي الفوسفات ، ان تكون الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي يؤدي الى الإقلال من توافر الكالسيوم كأيون أساسي للتقلص مما يؤدي الى ارتخاء العضل الأملس (انبساط قصبي) ، على أية حال ان cAMP يتأيض سريعا الى شكله غير الفعال بواسطة إنزيم فوسفو داي استيريز (شكل رقم 16) وبناءا على ذلك فان مرخيات القصبات هي :

1- الأدوية الادرينالية خصوصا الشادة agonist لمستقبلات بيتا 2 .
2- الأدوية المضادة للكولين الغالقة لمستقبلات المسكرين .
3- الأدوية المثبطة لإنزيم الفوسفوداي استريز(مثيل زانثينات methylxanthines) حيث انها تمنع أيض وتطيل من فترة بقاء cAMP وبالتالي فترة فعله المرخي للعضل الأملس .



شكل رقم 16: آلية العمل الكولينيه والنورادريناليه على العضلات الملساء في القصبات الهوائيه

1- الأدوية الودية **sympathomimetic drugs**

استخدمت الكثير من الأدوية الودية العمل غير النوعية الفعل nonspecific لإحداث ارتخاء القصبات الهوائية مثل الأدرينالين و ايزوبروترنول وافدرين . غير ان الأدرينالين يعمل على مستقبلات β2 و β1 و α لذا فان استخدامه كمرخي قصبي يتزامن مع العديد من الأعراض الجانبيه مثل ارتفاع ضغط الدم وتسارع القلب ولانظامية القلب ، لذا فهو يستخدم فقط في علاج نوبات الربو الحادة ويعطى بجرعة 5و0 – 1 ملغم تحت الجلد ويستخدم أيضا بطريقة الاستنشاق Inhalation ولكن استخدامه بهذه الطريقة استبدل بالأدوية الشادة لمستقبلاتβ2 ، كما استخدم ايزوبروترنول كمرخي قصبي غير انه غير نوعي أيضا إذ يعمل على مستقبلات β2 وβ1 ولعمله على β1 فأنه يحدث تسارع القلب. الافدرين أيضا يعمل على مستقبلاتβ2 و β1 و α ولكن أفضليته جاءت من طول فترة فعله بالرغم من ان له نفس الاعراض الجانبية للادرينالين وبغية الحصول على ادوية خصوصية تعمل على مستقبلات β2 فقط فقد دخلت الاستخدام مجموعة من هذه الادوية التي تحاكي فعل الادرينالين على مستقبلات β2 حصرا ومنها :

شادات مستقبلات بيتا 2 الادريناليه قصيرة المفعول

سالبيوتامول salbutamol

يعمل هذا الدواء كدواء شاد agonist للمستقبلات الادرينالية نوع β2 ويستخدم كرذاذ aerosol و عن طريق الوريد وعلى شكل حبوب وعن طريق الفم على شكل حبوب وشراب . ان استخدام الرذاذ يقلل من الاعراض الجانبية لان الدواء يطبق مباشرة في منطقة عمله كما ان ذلك لا يتطلب سوى جرع قليلة ، لذا فقد اصبح الطريقة المثلى لعلاج تشنج القصبات في الربو المزمن والمرض الرئوي الانسدادي المزمن COPD . الجرعة التي يعطيها رذاذ السالبيوتامول هي 200 مايكروغرام وفعله سريع جدا ، اما عند اعطاء الدواء عن طريق الفم (5 ملغم) فان فعله يبدأ خلال نصف ساعة ويعطي ذروة الفعل بين 2-4 ساعات ، قد يسبب الدواء سرعة في معدل النبض وارتعاش عضلي .

حضرت ادوية خصوصية اخرى منها التربيوتالين terbutalin و البيوتيرول albuterol وميتابروترنول metaproternol و اورسيبرينالين orciprenaline وايزوايثارين isoetharine وبعض هذه الادوية لا يؤيض بانزيم كتيكول أمين اورثو مثيل ترانسفريز COMT لذا فان لها فعلا أطول مقارنة بالادرينالين . ان الادوية الشادة لمستقبلات بيتا 2 الادرينالينية اصبحت ادوية الخط الاول لعلاج حالات التشنج القصبي وقد تستخدم مع المثيل زانثينات والستروئيدات في علاج الحالة الربويه status asthmaticus .

Chemical Formula: $C_{13}H_{21}NO_3$

سالبيوتامول تربيوتالين ألبيوتيرول

ايزوايثارين اورسيبرينالين ميتابروترنول

شادات مستقبلات بيتا 2 الادرياليه طويلة المفعول

سالميترول salmetrol و فارموتيرول farmoterol هما شادين خصوصيين specific طويلي المفعول وهما نظيران كيمياويان لدواء ألبيوتيرول albuterol ولكن لهما سلاسل جانبيه محبه للدهون تزيد من ألفة الدواء لمستقبلات بيتا 2 ، انهما يحدثان ارتخاءا قصبيا لمدة 12 ساعه ، سالميترول له بداية فعل بطيئه ولاينبغي ان يستخدم لنوبات الربو الحاده ويوصف فقط للاعطاء لفتراة منتظمه بعد انتهاء النوبه الحاده. ان اعطاء شادات مستقبلات بيتا 2 الادرينااليه طويلة المفعول مع بخاخات الستيرويدات يعطي نتائج افضل من مضاعفة جرعة الستروبدات او اضافة الثايوفلين او مضادات الليكوترينات الى الستروبدات.

فارموتيرول سالميترول

2- الادوية المضادة للكولين

استخدمت مضادات الكولين لاحداث الارتخاء القصبي غير ان سعة عملها خصوصا تلك الادوية التي تعبر حاجز الدم الدماغ تجعل استخدامها مصحوبا بالعديد من الاعراض الجانبية التي تحد من استخدامها لفترة طويلة ، حضر ابراتروبيم بروميد الذي ليس له تأثيرات على الجهاز العصبي المركزي وله خصوصية العمل على القصبات الهوائية خصوصا عند استخدامه كبخاخ . وقد حضر لهذا الغرض حيث تحوي كل بخة على 20 مايكروغرام وقد افرز هذا الدواء لنفسه محلا في علاج الربو غير انه لا يحتوي ميزات افضل من الادوية الشادة لمستقبلات بيتا 2 الادرينالية .

3- المثيل زانثينات : ان فعالية المثيل زانثينات تعتمد على تحولها الى الثايوفلين .

الثايوفلين theophylline وهو (1،3 ثنائي مثيل زانثين) وهو قلويد نباتي . ان الثايوفلين فعالا كمرخي في علاج الربو ومن الممكن اعطائه حقنا وعن طريق الوريد وبعض المستحضرات عن طريق الفم وعن طريق

المستقيم . آلية عمله تتم من خلال اثباطه لانزيم الفوسفو داي استريز معطلا ايض الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي . كما يعتقد ان الثايوفلين يغلق مستقبلات الادينوسين ويزيد من مستوى الكالسيوم في العضلات الملساء كما انه يثبط تأثيرات البروستوكلاندينات على العضلات الملساء ويثبط تحرر الهستامين والليوكوترينات .

الحركية الدوائية : لوحظ ان هناك تفاوت كبير بين الافراد في ايض الثايوفلين وان التركيز البلازمي الذي يعطي التأثير الدوائي المثالي يتفاوت من 27-55 مايكرومول / لتر او 5-10 ملغم / لتر وان تصفية الدواء في الذكور 20-30 % اكثر من الاناث . كما يقل ايض الثايوفلين في التليف الكبدي وعجز القلب الاحتقاني والامراض الرئوية المزمنة ، سمية الثايوفلين ترتبط ارتباطاً مباشرا بالجرعة وتركيز الدواء في البلازما وقد تحصل تأثيرات صحية خطيرة بتركيز اقل من 20 ملغم / لتر، وعموما بعض المرضى يحصل لديهم اعراض جانبية شديدة حتى بتركيز اقل من 20 ملغم / لتر ومنها لا نظامية القلب والاختلاجات والتوقف القلبي وتوقف التنفس، لذا فعند اعطائه يجب التأكد من عدم اخذ جرعة منذ 12 ساعة ، ويفضل تحديد الجرعة بعد مقايسة تركيزه في الدم ، ويجب اعطاء الدواء وريديا بالتسريب البطئ لان الحقن السريع قد سجلت معه حالات خطيرة منها توقف القلب . وقد تحصل معه اعراض جانبية خفيفة منها فقدان الشهية والغثيان والقيء والشد العصبي .

ثايوفلين

حالات المخاط والمقشعات Mucolytics and Expectorants

ان المسلك التنفسي يفرز طبيعياً حوالي 100 مل من السوائل يومياً يبتلع اغلبها، وتتكون سوائل الجهاز التنفسي من الماء وبروتينات سكرية glycoproteins مترابطة مع بعضها بآصرة سلفيدية ثنائية مكونة بوليمرات . وفي الحالات المرضية فان الافراز يزداد كما ان النضحات الالتهابية التي تحوي البروتينات البلازمية تكون رابطة مع البروتينات السكرية في المخاط مؤدية الى تكون بوليمرات اكبر مما يؤدي الى زيادة كثافة المخاط ويجد المريض صعوبة في اخراجه بواسطة السعال خصوصا وان الاهداب القصبية bronchial cilia تصبح غير فعالة .

المقشعات Expectorant هي الادوية التي تزيد في افراز القصبات وتقلل من كثافة الافراز التنفسي وتزيد من جريان المخاط الذي بالامكان اخراجه بسهولة . اما حالات المخاط Mucolytics فهي الادوية التي تكسر محتويات وجزيئات المخاط او الافراز التنفسي لتجعل المخاط خفيفا وبالامكان اخراجه بالسعال .

حالات المخاط Mucolytics:

- **أستيل سسيتن Acetyl cystein ومثيل سيستين methylcystein**

ان هذه الادوية تحوي على مجاميع سلفدريل sulphydryl التي تقوم بفتح الاصرة السلفيدية الثنائية بين البروتينات السكرية في المخاط مؤدية الى الاقلال من لزوجة المخاط وتسهل اخراجه . تعطى هذه الادوية بواسطة الاستنشاق وهي مفيدة جدا في المخاط اللزج . الاستيل سيستين عند ابتلاعه قد يحدث تخريشاً في الجهاز الهضمي وتفاعلات حساسية .

أستيل سسيت

- **برومهكسين Bromhexine**

برومهكسين ايضا من الادوية الحالة للمخاط ، انه يزيد الفعالية اللايزوزومية مؤديا بذلك الى افراز الانزيمات القادرة على احداث الحل المائي للسكريات المتعددة المخاطية في السائل التنفسي حيث انه يزيد من حجم الافراز التنفسي ويقلل من كثافته عند اعطاءه بجرعة 16 ملغم ثلاث مرات يوميا عن طريق الفم .

برومهكسين

دورنيز البنكرياس pancreatic dornase

وهو انزيم دي اوكسي رايبونيوكلييز deoxyribonuclease يستخدم كرذاذ وهو فعال في علاج المخاط القيحي الذي تأتي لزوجته من احتوائه على الحامض النووي منقوص الاوكسجين DNA .

المقشعات Expectorants

تشمل المقشعات : عرق الذهب Ipecacuanha وكويفنسين (كلسريل كوياكوليت) ، يوديد البوتاسيوم ، الكريزوت creosot ، الزيوت الطيارة مثل (زيت المنثول ، menthol ، اليوكالبتوس eucalyptus

، التربنتين turpentine ، الينسون anise) وتستخدم كمستنشقات لتحفيز الافراز التنفسي بالفعل المباشر على خلايا القصبات).

- **شراب عرق الذهب syrup of ipecac**

يحتوي شراب عرق الذهب على قلويدات امتين emetin وسفالين cephaeline ولهما تأثيراً مقيتاً ، ويشار الى ان عرق الذهب يحدث منعكساً معدياً ينتج عنه زيادة افراز الغدد القصبية المحفز بالعصب التائه ، كما اشير الى انه يرخي العضلات الملساء للقصبات الهوائية ، لوحظ ان اعطائه بجرعة 5و0-2 مل كل 2-3 ساعات يؤدي الى تسهيل اخراج المخاط الثخين من المسلك التنفسي .

- **كويفنسين guaiphenesin (كلسريل كوياكوليت glyceryl guaiacolate)**

وهو من الادوية المقشعة والحالة للمخاط وفي الجرع الكبيرة يعمل مرخيا للعضلات الهيكلية (تأثيرا مركزياً على الجهاز العصبي المركزي) ، يستخدم كحال للمخاط ومقشع بمفرده على شكل شراب او مع ادوية السعال الاخرى مثل مضادات السعال ومرخيات القصبات الهوائية ومضادا الهستامين ، لوحظ ان كثافة المخاط تنخفض عند استخدامه بجرعة فمية مقدارها 300-600 ملغم 4 مرات يومياً .

كويفنسين

- **اليوديدات**

اليود يحفز انتاج افراز قصبي غير كثيف عن طريق فعله المباشر على الخلايا القصبيه الافرازية ، انه يطرح سريعا في الافراز القصبي خلال 15-25 دقيقة بعد الاعطاء الفمي والوريدي . الجرعة الفمية من المحلول المشبع ليوديد البوتاسيوم 5و0 مل اربع مرات يوميا بعد كل وجبة أكل ووقت النوم تزاد الى 1-2 مل اربع مرات يوميا . اليود يحدث طعم معدني غير طيب في الفم وربما يحدث تورم مؤلم في الغدد اللعابية والدمعية بعد جرع قليلة منه ، كما ان استخدامه لفترة طويلة يحدث مشاكل وتخريش في الجهاز الهظمي ويحدث تضخم الغدة الدرقية.

مثبطات السعال antitussives (cough suppressants)

ان منعكس السعال يتم عن طريق مستقبلات في الظهارة والتراكيب الداخلية مابعد الظهارة في الحنجرة والقصبة الهوائيه والقصبات الرئيسة وكذلك بواسطة مستقبلات ميكانيكية تتحسس للتغيرات في الضغط داخل القصبة الهوائية . ان التحفيز ينتقل من المستقبلات عبر العصب التائه الى مركز القيء في النخاع . الاستجابة الصادرة من مركز القيء تنتقل عبر المسالك الكولينية الى العضلات الصدرية والبطنية والحجاب الحاجز محدثة شهيق عميق يتبعه زفير قوي متقطع سريع . يكون دور السعال هو اخراج الاشياء الغريبة التي تدخل القصبات الهوائية ولاخراج المخاط من تجاويف القصبات وان هذا مفيدا للمريض لاخراج الاجسام الغريبة او الجراثيم فضلا عن تنظيف المسلك التنفسي غير ان السعال غير المنتج للبلغم الطويل الامد قد يكون مجهدا للمريض وربما يؤدي الى تحطم الانسجة المرنة في الرئة او احداث تلف لظهارة القصيبات والقصبة الهوائية كما ان السعال قد يحدث مع الالام الحادة غير المسيطر عليها على آلام الأورام ، التهاب البلورا ، كسور الأضلاع ، وقد يحدث لدى مرضى عجز القلب ومرضى الاصابات التنفسية الحادة الشديدة والمرضى كبار السن مما يتطلب اثباطه او ايقافه.

تشمل مثبطات السعال نوعين من الأدوية

- **مثبطات السعال المخدره Narcotic antitussives**
- **كودائين codeine**

تشمل مثبطات السعال المخدره كل المورفينات تقريبا وتعد هذه الادوية هي اكثر الأدوية فعالية في اثباط السعال . ومن بين المورفينات يعد الكودايين اكثرها استخداما خصوصا وانه مثبط للسعال بجرعة اقل من جرعته المسكنة كما انه يحدث ربع تأثير المورفين المثبط لمركز التنفس ، فضلا من انه يحدث تجفيفا لظهارة المسلك التنفسي وسيكون ذلك مطلوبا في الحالات المرضية المصحوبة بزيادة افراز المخاط التنفسي . عموما الجرعة المثبطة للسعال للكودايين منخفضة نوعا ما . الجرعة المعتادة هي 15-20 ملغم ثلاث مرات يومياً ، غير ان الكودايين لا يفضل في مرضى الربو او نفاخ الرئة emphysema فقد يؤدي الى عدم الكفاية التنفسية الناجحة عن اثباطه مركز التنفس والجرعة التي يوصى بها للاطفال واليافعين 1-5و1 ملغم /كغم /يوم .

- **مثبطات السعال غير المخدره Nonnarcotic**
- **ليفوبروبوكسيفين levopropoxyphane**

ويعد مثبط للسعال ذو تأثير مسكن ، عندما يعطى بجرعة 50-100 ملغم فان فعاليته في اثباط السعال متوسطة – جيدة ولا يحدث له تحمل tolerance ولا يؤثر على الافراز التنفسي ولا يثبط مركز التنفس . اعراضه الجانبية الغثيان والدوار ، وحضر كسائل للاستخدام الفمي كما حضر على شكل محافظ (كبسول) .

- نوسكابين **Noscapine**

وهو بنزيل ايزوكوينولين طبيعي ليس له تأثير مسكن او اي تأثيرات اخرى على الجهاز العصبي المركزي ، تأثيره المثبط للسعال ضعيف ويستخدم غالبا مع الادوية الاخرى وجرعته 5-90 ملغم اربع مرات يوميا .

- دكستروميثورفان **dextromethorphane**

هو ايسومير للمثيل ايثر ليفورفانول levorphanol ليس له تأثير مسكن وليس له تأثير مثبط على مركز التنفس ولا يحدث الادمان لكنه يعمل كمثبط للسعال بفعله المركزي على مركز السعال لوحظ ان اعطائه بجرعة 30 ملغم في البالغين يثبط السعال لفترة 8-12 ساعة .

كودائين ليفوبروبوكسيفين نوسكابين دكستروميثورفان

الملطفات demulsant

وقد تستخدم الملطفات لاثباط السعال الذي ينشأ من منطقة البلعوم حيث ان الملطفات تعمل طبقة واقية للظهارة البلعومية تستخدم لهذا الغرض acacia ، الكلسرين ،عرق السوس ، العسل ومواد اخرى ويعتقد ان جزء من عملها بسبب احداثها للتسكين الموضعي . كما قد تستخدم المخدرات الموضعية لهذا الغرض مثل رذاذ الليدوكايين 10 % او بنزونيتيت benzonotate .

كما يستخدم الترطيب humidification للمسلك التنفسي حيث ان الترطيب له فعل ملطف من جانب كما انه يزيد الافراز التنفسي مقللا كثافة المخاط من جانب اخر، مثل استخدام بخار الماء ، كما تستخدم الرذاذات المرطبه لترطيب المسلك التنفسي والتي قد يضاف لها ادوية اخرى مثل المرخيات القصبية و حالات المخاط والمضادات الحيوية .

علاج الربـــــــــــــو (جدول رقم 23) :

ان العوامل التي تؤدي الى انسداد المسلك التنفسي في الربو تتضمن

1- تقلص العضلات الملساء في القصبات الهوائية .
2- زيادة افراز المخاط الكثيف الذي يلتصق بجدران المسلك التنفسي .
3- استسقاء ظهارة الجهاز التنفسي .

ان العديد من الوسائط تشترك في الامراضيات المذكورة اعلاه , فحينما يرتبط الالرجين المحسس allergen بالاميونوكلوبيولين نوع E (IgE) وان تفاعل الالرجين المحسس مع الاميونوكلوبيولين المناعي في الخلايا الجزعية cell stem في الجهاز التنفسي يؤدي الى تحرر الهستامين وسيستنيل ليكوترينات التي تحدث التقلص القصبي وافراز المخاط واستسقاء ظهارة الجهاز التنفسي ، كما ان الخلايا الجذعية ايضاً تحرر العديد من وسائط الجذب الكيمياوي mediators chemotactic مثل ليكوتراين B_4 والسايتوكاينات cytokines وان هذه الوسائط تؤدي الى تنشيط الخلايا الالتهابية خصوصاً الخلايا الحمضة eosinophils وخلايا البلعمع الحويصلية alveolar macrophage وان الاثنين مصدرين لتحرير الليكوترينات والسايتوكاينات .

الادوية المستخدمة في علاج الربو

تعد المرخيات العضلية (شادات مستقبلات بيتا 2) والستيرويدات هي ادوية الخط الاول لعلاج الربو .

- المرخيات العضلية : كما مر وصفها
- الستيرويدات القشرية : ان الستيرويدات التي تم تحضيرها على شكل بخاخات اصبحت ادوية الخط الاول في مرض الربو المتوسط و الشديد ، كما ان الربو الشديد قد يتطلب اعطاء الستيرويدات وريدياً ، غالباً لفترة قصيرة . وليس هنالك ادوية اكثر فعالية من بخاخات الستيرويدات للسيطرة الطويلة الامد في الاطفال والبالغين .

ان الستيرويدات ليس لها تأثير مباشر على عضل الجهاز التنفسي لكنها تقلل عدد ونشاط الخلايا التي تشترك في امراضية الربو كما انها تقلل فرط حساسية العضلات الملساء في القصبات الهوائية للعديد من العوامل التي تحدث االتشنج القصبي bronchoconstriction مثل المحسسات allergens , المخرشات irritants , الهواء البارد , التمرين exercise . كما انها تقلل الالتهابات واستسقاءات ظهارة الجهاز التنفسي وتقلل نفاذية الاوعية الشعرية من خلال اثباطها تخليق الليكوترينات .

وبصدد الحركية الدوائية لبخاخ الستيرويدات فأن جزء كبير من جرعة الستيرويدات المأخوذه عن طريق البخاح (80-90) يستقر في الفم والبلعوم او يبتلع وان ذلك يمتص ويدخل الدورة الدموية . اي ان فقط 10-20% من الجرعة المعطاة بالبخاخ تستقر في المسلك التنفسي .

المريض بالنوبة الربوية يحتاج حقن الستيرويدات جهازياً مثل الحقن الوريدي لمثيل بردنيزولون . وعندما تتحسن حالة المريض يجب انقاص الجرعة تدريجياً ثم قطع العلاج الستيرويدي خلال 1-2 اسبوع (ينظر الستيرويدات للمزيد من المعلومات حول الجرع والاعراض الجانبية والفعاليات الدوائية) .

الستيرويدات المستخدمة في علاج الربو تتضمن الستيرويدات الفمية ، بردنيزون ، مثيل بردنيزولون ، وعن طريق الوريد هايدروكورتزون، وعن طريق البخاخات ترايمسينلون ، بكلوميثازون فلونيسولد ، فلوتيكازون .

الادوية الاخرى

الادوية المؤثرة على الليكوترينات :

العديد من انزيمات لايبوكسبجنيز lipoxygenases تعمل على حامض الاراكدونك arachidonic acide لتكون الليكوترينات leukotrines او اللايبوكسينات lipoxins في الانسجة المختلفة .

العديد من مضادات الليكوترينات قد دخلت الاستخدام الطبي ومنها زافرلوكاست zafirlukast ، مونتيلوكاست montelukast وهي غالقة لمستقبلات الليوكوترينات ودواء زليوتون zileuton المثبط لتخليق الليكوترينات. ان الليكوترينات C4, D4, E4 وهي سيستينيل ليكوترينات cysteinyl leukotriens تسمى إجمالا المادة التأقية بطيئة التفاعل SRS-A وهي تنتج في الخلايا الجذعية mast والخلايا القعدة basophil وخلايا البلعمة macrophage وان هذه الليكوترينات تعد الان من العوامل المهمة في امراضية مرض الربو ، كعوامل قابضة للعضلات الملساء للقصبة الهوائية (يشار الى انها 1000 مره اقوى من الهستامين كقابضه للعضلات الملساء في القصبات الهوائيه) ، وفضلا عما تحدثه من تشنج القصبات فانها تؤدي الى تحفيز افراز المخاط ونضوح السوائل من الاوعية الشعرية والاثنان يؤديان الى انسداد المسالك التنفسية الشعبية ان افعال الليكوترينات اعلاه يتوسطها مستقبل سيستينيل ليكوترينات Cyst Lts ، ويعد دوائي مونتيلوكاست وزافرلوكاست ضادين تنافسين على هذا المستقبل اما دواء زليوتون فانه يثبط تخليق الليوكوترينات باثباط انزيم 5- لايبوكسجنير ، كما ان زليوتون ايضا يمنع تخليق ليكوترايين B4 المسؤول عن احداث الالتهابات .

ان الادوية الثلاث اعلاه تعطى عن طريق الفم في علاج الربو المزمن ولا تستخدم في علاج نوبات الربو الحادة. ويتأثر امتصاصها بوجود الغذاء في المعدة ، حوالي 90% منها ترتبط ببروتينات البلازما ويؤيض الزليوتون في الكبد ومؤيضه يطرح في البول ، اما زافرلوكاست ومونتيلوكاست فيطرحان عن طريق الصفراء. الزليوتين يؤثر على انزيمات الترانسمنيز الكبدية لذا يجب ان تقاس هذه الانزيمات في الدم بشكل دوري عند العلاج ، كما انه يثبط ايض الثايوفلين ويجب اقلال جرعة الثايوفلين عندما يعطيان معاً واخذ الحذر عند اعطاء زليوتين مع الوافرين وترفنادين terfenadine وبروبرانولول حيث ان زليوثين يثبط ايض هذه الادوية .

كما ان زليوتين لا يستخدم مع امراض الكبد الحادة ويستخدم بحذر في المرضى الذين يتعاطون كميات كبيرة من الكحول . زافرلوكاست ومونتيلوكاست غالبا يتحملهم المرضى بشكل جيد . زافرلوكاست يزيد تركيز الوارفرين في البلازما ويقلل تركيز الثايوفلين والارثرومايسين .

زليوتون　　　　مونتيلوكاست　　　　زافرلوكاست

كرومولين ونيدوكروميل cromolyn and Nedocromil

يستخدم هذين الدوائين كعلاجات وقائية في الربو الخفيف والمتوسط الشدة ويتمتعان بهامش امان عالي يجعل استخدامها آمناً خصوصاً في الاطفال . والدوائين يعطيان عن طريق الاستنشاق inhalation ، يعترض كثير من الاخصائيين في ان تكون آلية عمل هذين الدوائين تتم من خلال تثبيتهم stabilization للخلايا الجذعية ومنع تحرر الوسائط المقلصة للقصبات الهوائية عند اتحاد المحسس او الالرجين مع الاميونوكلوبيولين E على الخلايا الجذعية ، وان سبب هذا الاعتراض وجود الكثير من الادوية التي تؤدي هذا الفعل ولكن ليس لها اي جدوى في علاج الربو .

ومن الجدير بالذكر انه قد وجد ان هذين الدوائين يثبطان نشاط الخلايا الالتهابية والنشاط الجذب الكيمياوي chemotactic وفرط التحسس الناجم عن ارتباط الانتيجين بالامينوكلوبيولين E , يستخدم الدوائين استخداماً فعالياً prophylactic وهما فعالان *في منع حصول النوبة الربوية في 60-70% من الاطفال واليافعين غير انهم اقل فعالية في المرضى البالغين والاعمار الكبيرة الذين يعانون من الربو الشديد . وتقتضي الحاجة استخدام الكرومولين لمدة 4-6 اسابيع ليكون فعالاً في الربو المزمن , غير انه فعالاً بجرعة واحدة في منع حدوث نوبة الربو المستحدثة بالتمرين exercise – induced astlma .*

كرومولين   نيدوكروميل

ان الاعراض الجانبية للدوائين قليلة وتحدث في 1 من كل 10,000 مريض وتشمل السعال ، تشنج القصبات الوقتي ، ازيز الصدر ، جفاف الحلق ، استسقاء الحنجرة ، الدوار ، القيء ،الصداع ، احتقان الانف ، الطفح الجلدي والشري urticaria

علاج الحالة الربوية statns asthmaticus

الحالة الربوية : هي تعاظم اعراض الربو المهدد للحياة والتي لا تستجيب للعلاج المعتاد لمرض الربو ، وتقتضي علاجاً سريعاً وربما تقتضي ادخال المريض الى المستشفى ويتضمن علاجها استخدام الاوكسجين ، استنشاق شادات بيتا 2 ، الحقن تحت الجلد ربما يكون مطلوباً في المرضى الذين لا يستجيبون لاعطائها عن طريق الاستنشاق . كما ان استنشاق ابراتروبيم ربما يكون فعالاً في بعض الحالات .

جدول رقم 23 : الادويه المستخدمه في علاج الربو

اعراض الحالة	ازالة الاعراض سريعاً	العلاج طويل الامد
الحالة الخفيفة المقطعة	اعطاء شادات B_2 قصيرة الفعل	لا يحتاج
الحالة الخفيفة المستمرة	اعطاء شادات B_2 قصيرة الفعل	جرعة خفيفة من بخاخ الشيرويد
الحالة المتوسطة المستمرة	اعطاء شادات B_2 قصيرة الفعل	جرعة خفيفة – متوسطة من بخاخات الشيرويد وشادات B_2 طويلة المفعول
الحالة الشديدة المستمرة	اعطاء شادات B_2 قصيرة الفعل	جرعة عالية بخاخات الشيرويد وشادات B_2 طويلة المفعول

الفصل الخامس

ادوية الجهاز البولي

Pharmacology of Urinary System

المدررات Diuretics

تحتوي كل كلية في الانسان حوالي مليون من النفرونات nephron ويتكون كل نفرون من مكونين رئيسين هما الكبيبة glomerulus التي يترشح فيها كميات كبيرة من السائل من الدم ، والنبيبات الكلوية التي يحول فيها السائل المرشح الى بول وهو في طريقة الى حوض الكلية، ويقسم النبيب الكلوي الى النبيب الداني proximal الذي يجري السائل فيه الى عروة هنلي loop of henle وتتالف كل عروة من ذراع نازل descending limb وذراع صاعد ascending limb حيث يرتبط الذراع الصاعد بالجزء القاصي من النبيب distal الذي يوصل الى القناة الجامعة collecting duct . ويكون البول المنتج حصيلة لثلاث عمليات كلوية هي الترشيح الكبيبي واعادة الامتصاص من النبيبات وافراز المواد من النبيبات أي ان معدل الافراغ البولي = معدل الترشيح – معدل اعادة الامتصاص الامتصاص + معدل الافراز .

ان الراشح الكبيبي في الانسان يصل الى 180 لتر ونتيجة اعادة الامتصاص في النبيبات الكلوية يطرح منه فقط 1و5 لتر يوميا لهذا فان المدررات هي ادوية تزيد طرح الماء والاملاح ومن الجدير بالذكر ان خفض اعادة الامتصاص بنسبة 1 % فقط يؤدي الى مضاعفة حجم البول .

وان المدررات تختلف في فعاليتها بناءاً على اختلافها في قدرتها على منع امتصاص الماء والصوديوم(جدول رقم 24) شكل رقم 17).

تصنيف المدررات واستخدامها

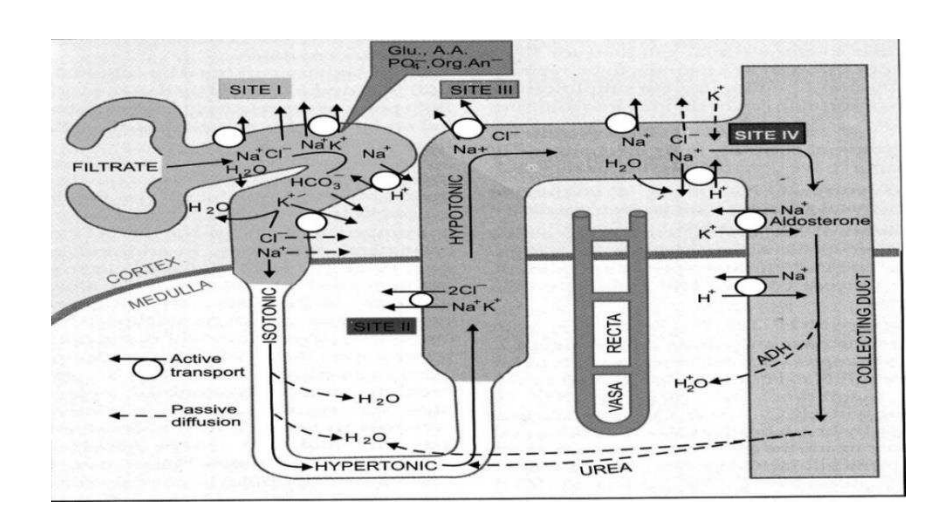
مدررات العروة Loop diuretics :

وتضم هذه المجموعة دواء الفروسمايد furosemide وبميتنايد bumetanide وتورسمايد torsemide وحامض الايثيكرنك ethacrynic acid وتعد هذه المجموعة من اقوى المدررات حيث تعمل على الذراع الصاعد لعروة هنلي وتؤدي هذه المدررات عملها حتى عند انخفاض

فروسمايد　　　بميتنايد　　　حامض الايثيكرنك　　　تورسمايد

جدول رقم 24: القدره النسبيه ومكان العمل ودواعي الاستخدام والاعراض الجانبيه للمدررات

المجموعة الدوائية	القدرة النسبية على منع امتصاص الصوديوم	مكان العمل الرئيسي للمجموعة	دواعي الاستخدام المهمة	الاعراض الجانبية الرئيسية
مدررات العروة loop dinrefics	عالي 20-25 %	الذراع الصاعد لعروة هنلي (خصوصا جزء الذراع في منطقة اللب)	الاستسقاء الرئوي ، وحالات الاستسقاء المقاومة	وهط وعائي collapse ، نقص البوتاسيوم ،القلوية الايضية
السلفنميدات الثيازايد thiazides وغير الثيازايد nonthiazides	متوسط 5 %	الذراع الصاعد لعروة هنلي (خصوصا جزء الذراع في منطقة القشرة)	حالات الاستسقاء ، ارتفاع ضغط الدم	نقص البوتاسيوم ، قلوية ، خلل في فحص تحمل الكاربوهيدات carbohydrate intolerance
المجموعة المثبطة لانزيم الكربونك انهايدريز	ضعيف 1-3 %	النبيب الداني	قلوية البول ، زرق العين (كلوكوما)	نقص البوتاسيوم ، حماض ايضي
المجموعة المقتصدة بالبوتاسيوم potassium sparing diuretics	ضعيف1-3%	النبيب القاصي	الاستسقاء ، للحفاظ على مستوى البوتاسيوم في الدم	زيادة البوتاسيوم
المدررات الازموزية	يعتمد على الجرعة	النبيب الداني وعروة هنلي	استسقاء الدماغ	زيادة حجم الدورة الدموية ، نقص البوتاسيوم



شكل رقم 17 :مواقع عمل المدررات للمقارنه مع العمود الثالث في الجدول

الوظيفة الكلوية . يعد الفروسمايد اشيع المجموعة استخداما ، الاعراض الجانبيه لحامض الايثيكرنك حددت من استخدامه . البميتنايد اكثر فعالية من الفروسمايد (40 مرة تقريبا) حيث اصبح استخدام هذين الدوائين (البمتينايد والفروسمايد وهما من مشتقات السلفنميدات) اكثر شيوعا .

آلية عمل مدررات العروة : تثبط مدررات العروة الانتقال الفعال لايونات الكلور والانتقال المصاحب لايونات الصوديوم في الذراع الصاعد من عروة هنلي .

الحركية الدوائية : الفروسمايد يمتص سريعا ولكن بشكل غير كامل من الجهاز الهضمي ، قليل الذوبان في الدهون ، التوافر الحيوي 60% يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 91-99 % . يطرح عن طريق الكلية ،عن طريق النبيبات الدانية ، حامض الايثيكرنيك يمتص بشكل جيد من المسلك الهضمي ، ويرتبط بالبروتينات بنسبة 97 % يتعرض لايض كبدي جزئي وتقترن المؤيضات بحامض الكلوكورونيك وتطرح عبر النبيبات ، النسبه الاكبر منه بشكل غير متأيض ، عمر النصف 1-2 ساعة ، البيميتنايد يمتص بشكل كامل من المسلك الهضمي وذوبانيته في الدهون اعلى من الفروسمايد ارتباطه بالبروتينات 90% يتأيض الدواء جزئيا في الكبد و50% يطرح غير متأيض في البول خلال 6 ساعات من الاعطاء ، عمرالنصف 1ساعة، (ينظر جدول 25) بصدد بداية فعل وذروة تأثير وطول فترة فعل المستحضرات الفمية والوريدية لمدررات العروة .

دواعي استخدام مدررات العروة : تعد هذه المجموعة هي ادوية الاختيار الاول لعلاج الاستسقاء الرئوي الناجم عن فشل القلب بسبب سرعة فعلها ، وعموما فان المستحضرات الوريدية تعتبر الخيار الاول في الكثير من حالات الطوارئ مثل الاستسقاء الرئوي الحاد ، وجميع حالات الاستسقاء المقاومة ، فرط الكالسيوم لانها تحفز طرح الكالسيوم وحالات فرط البوتاسيوم ، كما تعطى لاحداث الادرار الاجباري forced diuresis لعلاج حالات التسمم لتسريع طرح السموم ، كما ان الفروسمايد له فعلا مرخيا للاوعية الدموية خفيفا.

الاعراض الجانبية :

- لهذه المجموعة سمية على السمع ototoxicity خصوصا عندما تستخدم مع المضادات الحيوية من نوع الامينوكلوكوسيدات حيث يتأثر السمع سلبيا ، وان استخدامها مع الامينوكلوكوسيدات يؤثر على الوظائف الدهليزية ايضا وقد يحصل تأثيرا على السمع بشكل ثابت وغير معكوس عند الاستخدام الطويل . حامض الايثيكربتيك اكثرهم تأثيرا على السمع وقد يحدث الطرش .

- زيادة حامض البول (حامض اليوريك) الفروسيمايد وحامض الايثكرينيك ينافسان على طرح حامض البول عن طريق الكلية والصفراء مما يؤدي الى غلق افرازحامض البول والى تعاظم اعراض النقرس لدى المصابين به .

- نقص حجم الدورة الدموية الحاد : تسبب مدررات العروة نقص سريع وحاد في حجم الدورة الدموية وربما يحدث انخفاض ضغط الدم والصدمة shock ولا نظامية القلب .
- نضوب البوتاسيوم : ان زيادة كمية الصوديوم الواصلة الى النبيب القاصي على اثر منع اعادة امتصاصها نتيجة استخدام مدررات العروة يؤدي الى زيادة تبادل الصوديوم بالبوتاسيوم في النبيب القاصي مما يؤدي الى نقص بوتاسيوم الدم .
- نقص المغنسيوم : ان تزامن الاستخدام الطويل لمدررات العروة مع قلة تعاطي المغنسيوم في العلاج ربما يؤدي الى نقص مغنسيوم الدم خصوصا لدى الشيوخ .

المستحضرات : يحضر الفروسمايد على شكل حبوب تحوي 20 ،40 ،50، 100 ملغم وامبولات تحوي20 ، 250 ملغم /2 مل. البميتنايد يحضر على شكل حبوب تحوي 1 ملغم وامبولات تحوي 25ر0 ملغم / مل .

جدول 25 : مدررات العروه استخداماتها وخصائصها

الادوية	طريقة الاستخدام	بداية الفعل	ذروة التأثير	فترة الفعل
الفروسمايد	عن طريق الفم	15 دقيقة	1-2 ساعة	4-6 ساعات
	عن طريق الوريد	5 دقائق	30 دقيقة	2 ساعة
حامض الايثاكرنك	عن طريق الفم	20 دقيقة	2 ساعة	6-8 ساعات
	عن طريق الوريد	15 دقيقة	45 دقيقة	3 ساعة
بميتنايد	عن طريق الفم	30 دقيقة	1-2 ساعة	5ر4 - 6 ساعة
	عن طريق الوريد	10 دقائق	45 دقيقة	3 ساعة

السلفانيمندات

الثيازايد ونظائرها

الثيازايد هي من اكثر المدررات استخداما وهي مشتقات سلفنمايدية وفي تركيبها الكيمياوي، فهي قريبة الشبه بمثبطات انزيم الكاربونك انهايدريز ، على أي حال ان الفعل المدرر للثيازايد اقوى كثيرا من مثبطات انزيم الكاربونك انهايدريز مثل الاستيازولمايد ، كما ان آلية عملها مختلفة عنها. ان كل الثيازايد تعمل على النبيبات القاصية والذراع الصاعد لعروة هنلي، وتتميز الثيازايد بالاستجابه المسطحه flat response وحينما تزاد الثيازايد بما هو اعلى من الجرعة الاعتيادية فانها لا تعطي فحينما تعطى بجرعه اعلى فلا يزداد تأثيرها المدرر .

آلية العمل : ان الثيازايد تعمل بشكل رئيسي على النبيبات القاصية مثبطة اعادة امتصاص الصوديوم باثباط اعادة الامتصاص المتصاحب Na^+/Cl^- كما ان لها تأثيرا قليلا على النبيبات الدانية ، كتأثير لهذه الالية فان الثيازايد تزيد من الصوديوم والكلور في السائل النبيبي لكنها لا تؤثر على التوازن الحامضي – القاعدي ، ولكي تؤدي عملها فيجب ان تطرح في النبيبات لذا فان فعلها ينخفض عند تردي الوظائف الكلوية . كما ان الثيازايد تزيد من فقدان البوتاسيوم حيث ان زيادة بقاء الصوديوم في النبيبات الكلوية يحفز آلية تبادل الصوديوم / البوتاسيوم ، كما ان الثيازايد تزيد من فقدان المغنسيوم ويتطلب تعويض المغنسيوم غذائيا عند استخدام الثيازايد لفترة طويلة خصوصا في الشيوخ ، كما انها تقلل طرح الكالسيوم وتقلل محتوى البول منه ، ومن التأثيرات الدوائية للثيازايد انها تقلل المقاومة الوعائية المحيطية حيث يشار ان فعلها الاولي الخافض لضغط الدم يعود الى اقلالها للمقاومة الوعائية المحيطية لان هذا التأثير يحصل قبل تأثيرها المدرر .

كلوروثيازايد   هايدروكلوروثيازايد   بنز ثيازايد   هايدروفلوميثيازايد

كلورثاليدون   ميتولازون   اندابمايد

جدول رقم 26 : الحركيه الدوائيه للثيازايد ونظائرها

الادوية	الجرعة اليومية ملغم	اثباط كاربونك انهايدريز	فترة الفعل (ساعة)	المستحضرات
كلوروثيازايد chlorothiazide	2000-500	++	12-6	حبوب 250 ، 500ملغم ، محلول 250 ملغم/ 5مل
هايدروكلوروثيازايد ydrochlorothiazide	100-25	+	12-8	حبوب 25-100 ملغم ، محلول 50 ملغم /مل
بنز ثيازايد benzthiazide	100-25	++	18-12	حبوب 50 ملغم
هايدروفلوميثيازايد hydroflumethiazide	100-25	+_	12	حبوب 50 ملغم
كلورثاليدون chlorthalidone	100-50	++	48	حبوب 25-100 ملغم
ميتولازون metolazone	20-5	+	18	حبوب 5ر0- 10 ملغم
اندابمايد indapamide	5ر2-5	-	36-24	حبوب 5ر2 ملغم

الاستخدامات السريرية

1- حالات الاستسقاء : في الكثير من الحالات المرضية تكون اعادة امتصاص الصوديوم والكلور من النبيبات الكلوية عالية وهذا يؤدي الى ارتداد السوائل والاملاح الى الدورة الدموية مؤديا الى زيادة حجم الدورة الدموية وخروج السوائل الى الخارج مكونة الاستسقاء مثل :

أ – فشل القلب : ان قلة النتاج القلبي يؤدي الى قلة كمية الدم الواصلة الى الكلى حيث يجعل الكلية تتصرف كما لو كانت الحالة حالة نقص حجم الدورة الدموية وهذا يؤدي الى اعادة امتصاص السوائل والاملاح كألية تعويضية مما يؤدي الى زيادة اكثر في الراجع الوريدي الى القلب الذي ليس بوسعه ضخه مما يؤدي الى خروج السوائل خارج الدورة الدموية مؤديا الى حدوث الاستسقاءات ويفضل استخدام مدررات العروة في هذه الحالات وقد تستخدم الثيازايد في الحالات الخفيفة والمعتدلة لفشل القلب .

ب- ارتفاع ضغط الدم : تعد الثيازايد من ادوية الاختيار الاول لارتفاع ضغط الدم خصوصا مع الاستخدام الفمي لها وقلة الاعراض الجانبية ، انها فعالة في خفض الضغط الانقباضي والانبساطي في اغلب مرضى ارتفاع الضغط الخفيف والمتوسط وعموما ان العديد من المرضى يستطيعون المحافظة على مستوى طبيعي لضغط الدم بالثيازايد لوحدها لمدة سنتين ، فيما يحتاج مرضى اخرون الى ادوية اضافية اخرى مثل غالقات

مستقبلات بيتا الادرينالية ، كما ان فعل الادوية المثبطة للانزيمات المحولة للانجيوتنسينوجين ACE-inhibitors يزداد عند اعطائها مع الثيازايد.

جـ - ارتفاع الكالسيوم في البول : الثيازايد مفيدة في علاج فرط كالسيوم البول لانها تثبط طرح الكالسيوم في البول وقد يكون هذا مفيدا جدا لدى مرضى حصى الجهاز البولي المتكون من الكالسيوم – اوكزالات .

د – البوال التفه diabetes insipidus : ان للثيازايد قدرة متفردة لانتاج بول عالي الكثافة او عالي الازمولية ، (للمستحضرات والجرع ينظر جدول رقم 26) .

الاعراض الجانبية : تشمل الاعراض الجانبية لاستخدام الثيازايد :نضوب مستوى البوتاسيوم في الدم ، انخفاض حجم الدورة الدموية وانخفاض ضغط الدم الموقعي orthostatic ، فرط الكالسيوم في الدم ، زيادة حامض اليوريك (حامض البول) وزيادة الكوليسترول والدهون في الدم ، التي غالبا ماتعود الى حالتها الطبيعية مع استمرار العلاج.

النظائر المشابهة للثيازايد

هذه النظائر ليس لها تركيب الثيازايد ولكن تحوي مجموعة سلفانمايدية في تركيبها ولها نفس آلية فعل الثيازايد ، ومن هذه المجموعة الكلورثاليدون الذي يتميز بفعل طويل جدا ويستخدم لعلاج ارتفاع ضغط الدم كجرعة مفردة يومياً . كما تضم هذه المجموعة الميتولازون وهو اكثر فعالية من الثيازايد ويختلف عن الثيازايد انه يزيد طرح الصوديوم حتى في الفشل الكلوي المتقدم . كما تضم هذه المجموعة الاندابامايد والذي يتميز بفترة فعل طويلة ، و يحدث انخفاض ضغط الدم بجرعة قليلة ، يتأيض الدواء ويطرح عن طريق الكلى والجهاز الهضمي ويستخدم في مرضى الفشل الكلوي لانه اقل تراكما عند اختلال الوظائف الكلوية .

المدررات المقتصدة بالبوتاسيوم Potassium sparing diuretics

وتضم هذه المدررات الادوية التي تمنع اعادة امتصاص الصوديوم بشكل مباشر او الادوية التي تعمل كمضادات للالدستيرون في النبيبات القاصيه والقنوات الجامعة .

- **مضادات الالدستيرون aldosterone antagonists**
- **سبايرونولاكتون spironolactone**

الالدستيرون يعمل على النبيبات القاصيه والقنوات الجامعة بالارتباط بمتسقبل الستيرويدات المعدنية mineralocorticords مؤديا الى اعادة امتصاص الصوديوم بالتبادل مع البوتاسيوم ، السبايرونولاكتون

يرتبط بهده المستقبلات ايضا غالقا فعل الالدوستيرون ، السبايرونولاكتون ذو فعالية واطئة كمدرر ذلك لان معظم الصوديوم يتم اعادة امتصاصه قبل وصوله الى النبيبات القاصية ، منطقة فعل السبايرولاكتون .

يستخدم السبايرونولاكتون على شكل حبوب ، التوافر الحيوي للدواء عن اعطائه فميا 75% يرتبط بنسبةعالية ببروتينات البلازم ويتأيض بشكل كامل في الكبد متحولا الى مؤيضات فعالة هما كانرينون canrenone المسؤول عن نصف الى ثلثي فعالية الدواء .

الاستخدامات : ان السبايرونولاكتون مدرر ضعيف ويستخدم فقط مع المدررات الاخرى خصوصا تلك التي تحدث نقص البوتاسيوم في الدم مثل الثيازايد ومدررات العروة . يستخدم مع الثيازايد لعلاج ارتفاع ضغط الدم حيث يعطي بجرعة قليلة لتفادي احداث الثيازايد لنقص البوتاسيوم . كما يستخدم السبايرونولاكتون لعلاج الاستسقاء خصوصا الناجم عن تليف الكبد او الخلل الكلوي cirrhotic and nephrotic ، والاستسقاء المقاوم حيث انه يكسر مقاومة الاستسقاء للثيازايد ، كما يستخدم كدواء اضافي في فشل القلب الاحتقاني حيث لوحظ انه يشارك في ايقاف تقدم المرضى ويقلل الوفيات .

المستحضرات : حبوب تضم خليط السبايرونولاكتون 25 ملغم وهايدروفلوميثيازايد 25 ملغم ، وحبوب تضم السبايروتولاكتون وانواع اخرى من الثيازايد وحبوب تضم السبايرونولاكتون 50 ملغم والفروسمايد 20 ملغم .

الاعراض الجانبية : الدوار والاختلال الذهني واضطرابات معدية معوية ، والشعرانية وتورم الاثداء والعنة واضطرابات الدورة الشهرية ، والعرض الجانبي الاكثر خطورة هو زيادة مستوى البوتاسيوم في الدم خصوصا عند وجود خلل في الوظائف الكلوية وقد يحصل الحماض الجهازي خصوصا عند مرضى التليف الكبدي .

سبايرونولاكتون ترايامترين اميلورايد

الادوية العاملة بشكل مباشر

- **الادوية المثبطة لأقنية الصوديوم الظهارية الكلوية**

تضم هذه المجموعة دوائي ترايامترين triamterene واميلورايد amiloride اللذان يثبطان اعادة امتصاص الصوديوم وافراز البوتاسيوم في النبيب القاصي . انهما يترشحان من النبيبات الدانية ، الاميلورايد اكثر فعالية من الترايامترين والاثنان يعطيان مع الثيازايد ومدررات العروة لمنع حصول نقص البوتاسيوم .

الترايامترين يمتص بشكل كامل عن طريق الفم ويرتبط جزئيا ببروتينات البلازم ويتأيض في الكبد لمؤيض غير فعال يطرح في البول ، عمر النصف البلازمي 4 ساعات ، فترة فعل الجرعة المفردة 6-8 ساعات .

الاميلورايد تقريبا 10 مرات اقوى من الترايامترين ، وفضلا عن اعاقته امتصاص الصوديوم وافراز البوتاسيوم فانه يعيق طرح البوتاسيوم ويزيد طرح اليوريا لذا فانه يزيد من فعل الثيازايد الرافع لمستوى الكالسيوم في الدم ، ربع الجرعة المعطاة فميا يتم امتصاصها فقط ، لا يرتبط الدواء ببروتينات البلازما ولا يتأيض ، عمر النصف10-20 ساعة وفترة فعله اطول من الترايامترين .

الاستخدامات : يستخدمان خليطا مع الثيازايد او مدررات العروة لعلاج ارتفاع ضغط الدم ، لاينبغي ان يعطي معهم دواءا يدعم مستوى البوتاسيوم في الدم كما يجب ان لا يعطون للمرضى الذين يتعاطون مثبطات الانزيمات المحولة للانجيوتنسين ACE – inhibitor لان احتمالية زيادة البوتاسيوم تزداد ، كما يجب تحاشيهم في مرضى اختلال وظائف الكلى .

المستحضرا ت : حبوب تحوي ترايامترين 50 ملغم وبنزوثيازايد 25 ملغم ، حبوب تحوي ترايامترين 50 ملغم وفروسمايد 20 ملغم .حبوب تحوي اميلورايد 5 ملغم وهايدروكلوروثيازايد 50 ملغم ، حبوب تحوي اميلورايد 5 ملغم وفروسمايد 40 ملغم

الاعراض الجانبية : الغثيان والاسهال والصداع قد تحدث مع الاميلورايد . كما يحدث الغثيان والدوار وتشنج العضلات وارتفاع يوريا الدم واختلال فحوص تحمل الكلوكوز مع الترايامترين .

المدررات الازموزية Osmotic diuretics

يستخدم كل من المانيتول mannitol واليوريا urea كمدررات ازموزية عن طريق الوريد . ان هذه الادوية تترشح بشكل حر وسريع من الكبيبات الكلوية ان تأثيرها المدرر ناجم عن قدرتها على حمل الماء معها الى النبيبات الكلوية ولانها لا يعاد امتصاصها فانها تسبب زيادة طرح البول.

كما يعاق امتصاص الصوديوم من نبيبات الكلية نتيجة التخفيف العالي للصوديوم داخل النبيبات وزيادة سرعة جريان السوائل فيها ومع انها تحدث زيادة الادرار غير انها تعطى وريديا مع كميات كبيرة من الماء لذا فهي غير فعالة في علاج حالات الاستسقاء او الخزب ، وتعطى للمحافظة على جريان البول خصوصا عند التسمم الحاد بالمواد التي تحدث الفشل الكلوي الحاد كما انها تستخدم في علاج مرضى ارتفاع الضغط داخل القحف وحالات الفشل الكلوي الحاد الناجم عن الصدمة shock والتسمم بالادوية عموما لتسريع طرحها .الأعراض الجانبية التي قد تحدثها المدررات الازمورية خصوصا المانيتول ، تتضمن نقص البوتاسيوم وفرط حجم الدورة الدموية الذي قد ينجم عن سحب الماء من الانسجة وزيادة حجم السوائل خارج الخلوية .

المانيتول لا يمتص من الجهاز الهضمي ويعطى وريديا على شكل محاليل تحوي 10 و20 % منه ، يطرح يعمر نصف 5ر0-5ر1 ساعة ، المستحضرات : 10 و 20 % مانيتول في 100 و 350 و 500 مل .

HO, OH, OH, OH, OH, OH

المانيتول

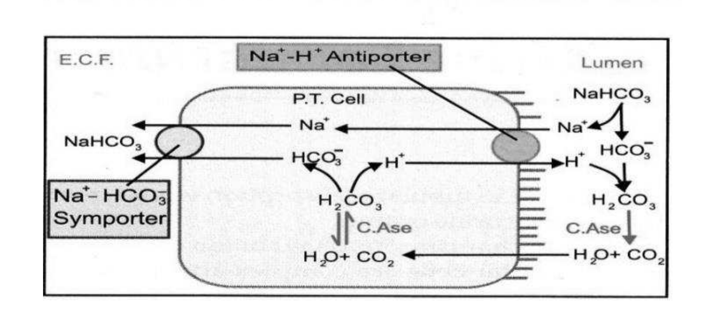
مثبطات انزيم كاربونك انهايدريز carbonic anhydrase inhibtor

- الاسيتازولامايد acetozolamide

يثبط الاسيتازولامايد انزيم الكاربونك انهايدريز في النبيبات الكلوية الدانية proximal وفي تجويف النبيبات ، ان هذا الانزيم يتوسط تفاعل ثاني اوكسيد الكاربون مع الماء لتوليد حامض الكاربونيك الذي يتأين الى ايونات الهايدروجين والبايكاربونات (شكل رقم 18).

$$H_2O + CO_2 \longrightarrow H_2CO_3 \longrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

وان اثباط هذا التفاعل يؤدي الى قلة ايونات الهايدروجين الي تتبادل مع الصوديوم كواحدة من الآليات الكلوية لاعادة امتصاص الصوديوم .



شكل رقم 18 : آلية عمل مثبطات انزيم الكاربونك انهايدريز

ان الاسيتازولامايد يمتص من الجهاز الهضمي بشكل جيد ويطرح عبر النبيبات الكلوية الدانية خلال 24 ساعة ، ويعد الاسيتوزولامايد مدرر خفيف ، وعند بداية الاستخدام فانه يزيد طرح البايكوربونات وربما يحدث الحماض الجهازي systemic acidosis ولكن فيما بعد يقل تركيز البايكاربونات المترشحة . كما ان الاسيتوزولامايد عند اثباطه اعادة امتصاص الصوديوم في النبيبات فانه يؤدي الى زيادة الصوديوم الواصل الى النبيبات القاصية والذي يعاد امتصاصه بالتبادل مع البوتاسيوم (مضخة الصوديوم – البوتاسيوم) مما قد يؤدي الى قلة بوتاسيوم الدم .

من الاعراض الجانبية التي يحدثها الاسيتازولامايد : الحماض الجهازي ، نقص تركيز البوتاسيوم في الدم ، تكون حصى الجهاز البولي (الاسيتازولامايد يتبلور في البول الحامضي) ، الخدر في الاطراف ، كما يجب تحاشيه في مرضى التليف الكبدي لانه يقلل طرح NH_4^+ .

اسيتازولامايد

الاستخدامات السريرية

علاج زرق العين   glaucoma

ان اشيع استخدامات الاسيتازولامايد هو استخدامه للاقلال من ارتفاع الضغط داخل العين intraocular pressure في الزرق مفتوح الزاوية open angle glaucoma حيث انه يثبط انزيم الكاربونك انهايدريز في الجسم الهدبي للعين ciliary body ويقلل انتاج السائل الزجاجي aqueous humor ، انه مفيد لعلاج الحالات المزمنة ويجب ان لا يستخدم لعلاج النوبات الحادة حيث يفضل البايلوكاربين

الموضعية مثل pilocarpine بسبب فعله السريع ، كما ان استخدام مثبطات الكاربونك انهايدريز دورزولمايد dorzolamide وبرينزولامايد brinzolamide مفضل لعدم احداثها اعراض جانبية جهازية.

متلازمة صعود الجبال Mountain sickness

يعطى الاسيتوزولامايد للاشخاص الاصحاء الذين يصعدون الجبال ذات الارتفاع اكثر من 10000 قدم وبشكل سريع حيث يعانون من الضعف وصعوبة التنفس والدوار والغثيان واستسقاء دماغي ورئوي . يعطون الاسيتوزولامايد ليلا لمدة 5 ايام قبل الصعود لتفادي حصول الاعراض اعلاه .

الأدوية التي تزيد حموضة البول Urinary acidifiers

ان الادوية الي تزيد حموضة البول لها استخدامين الاول انها تعطي بمعية مطهرات الجهاز البولي والثانية انها تستخدم كعلاج وقائي في بعض انواع حصى الجهاز البولي.

صوديوم اسيد فوسفات Sodium acid phosphate

يعد هذا الدواء هو دواء الاختبار الاول في المرضى الذين يعانون حصى الجهاز البولي الحاوي على الكالسيوم calicium containing . يحدث الدواء زيادة معتدلة في حامضية البول كما انه يقلل طرح الكالسيوم في البول لانه يخفض مستوى الكالسيوم في المصل . ان هذا الدواء لا يحدث حماض جهازي ولا انحلال الاملاح العظمية ، يستخدم بجرعة 6و0 غرام 4 مرات يوميا ويفضل استخدام الحبوب .

امونيوم كلورايد Ammonium chloriede

وهو دواء يزيد حموضة البول واكثر كفائة من الصوديوم اسيد فوسفات ويفيد عند اعطائه مع المضادات الحيوية . استخدامه الطويل يحدث حماض جهازي وانحلال املاح العظام . يعطى بجرعة 6و0 غم 4 مرات يوميا .

الميثيونين methionine

وهو احد الاحماض الامينية الاساسية ، يحدث زيادة حموضة البول بشكل يرتبط بالجرعة . يطرح 70-80 % منه على شكل سلفات في البول ، يعطى مع المضادات الحيوية . باستخدام الميثيونين من الممكن المحافظة على حامضية البول بحدود (5) او اقل لعدة اشهر ، قد يحدث حماض جهازي واضطراب وظائف الكلى .

حامض الاسكوربيك (فيتامين سي)

وهو دواء فعال في زيادة حموضة البول يعطى بجرعة 500 ملغم 4 مرات يوميا ولكن قد تتطلب بعض الحالات جرعة تصل الى 6 غرام يوميا ، وبالامكان استخدام الدواء يوميا بدون اعراض جانبية .

الادوية التي تزيد قاعدية البول Urinary alkalinizers

وتستخدم هذه الادوية لعدة اهداف منها

- للاقلال من تهيج المثانة اثناء الالتهابات .
- لمنع ترسب وتكون الحصى من انواع محددة من المواد .
- لزيادة فعالية بعض الادوية .
- لمعادلة الحموضة التي تتزايد مع الفشل الكلوي .

بيكاربونات الصوديوم هي المادة القلوية الاكثر استخداما ، على أي حال قد تستخدم الاستات ، الاسترات واللاكتات. ان سترات واستات البوتاسيوم تزيد قلوية البول ولا يؤثرون على حموضة المعدة ولا يتداخلون مع الهضم ، لاكتات الصوديوم ربما تحقن وريديا كما تحقن تحت الجلد دون ان تحدث انسلاخ الانسجة كما يحدث مع بيكاربوناتت الصوديوم . السترات لا تحقن وريديا لانها تتداخل مع عمليات تخثر الدم .

سترات الصوديوم : هي الخيار الاول خصوصا اذا اريد منع تكون حصى حامض البول (حامض اليوريك)او السستين .

لاكتات الصوديوم : تحقن وريديا لمعادلة حماض ارتفاع يوريا الدم او حماض المرض السكري ، ان لاكتات الصوديوم غير مضرة للانسجة ولها هامش أمان جيد ، ولكن لا ينبغي ان تستخدم في الامراض الكبدية الشديدة .

الفصل السادس

أدوية القلب والأوعيه الدمويه

Cardiovascular drugs

علاج الذبحة الصدرية

علاج الذبحة الصدرية Antianginal drugs

الذبحة الصدرية هي مظهر سريري ينتج عن عدم التوازن بين حاجة القلب للاوكسجين ومقدار مايجهز منه للقلب على اثر تضيق الشريان التاجي . وعموما تستخدم ثلاث مجاميع من الادوية هي النايتريت التي تقلل العبأ

ماقبل التقلص cardiac preload وغالقات مستقبلات بيتا التي تقلل العمل القلبي cardiac work وغالقات أقنية الكالسيوم التي توسع الشريان التاجي وتقلل العبأ بعد التقلص cardiac after .

تصنف ادوية الذبحة الصدرية

1- النترات

- قصيرة المفعول : كلسرين ثلاثي النايتريت (نايروكلسرين) nitroglycerine .

- طويلة المفعول : ايزوسوربيد ثنائي النايتريت isosorbid dinitrate (قصير المفعول ان استخدم تحت اللسان) و ايزوسوربيد احادي النايتريت isosorbide mononitrate وايرثرتيل رباعي النايتريت erythrityl tetranitrate وبنتاايرثرتيل رباعي النايتريت penta erythrityl tertranitrate .

2- غالقات مستقبلات بيتا الادرينالية : بروبرانولول propranolol ميتوبرولول metoprolol ، اتينولول atenolol .

3- غالقات أقنية الكالسيوم : فيراباميل verapamil ، دلتيازيم diltiazepam ، نفيدبين nifedipine ، فيلودبين felodine ، اميلودبين amilodipine ، نايترندبين nitrendipine ، 00 الخ .

النايتريت Nitrates

النايتريت استخدمت في علاج الذبحة الصدرية منذ اكثر من 140 سنة (حيث استخدم الاميل نايتريت عام 1867 واستخدمت النايتروكلسرين عام 879)، وان استخدامها يزيد ويتوسع لعلاج حالات اخرى مثل عجز القلب الاحتقاني واحتشاء العضلة القلبية ويعتبر النايتروكلسرين (الكلسريل ثلاثي النايتريت) glyceryl trinitrate نموذجا لهذه المجموعة حيث انها تتشابه في فعلها ولكن تختلف في بداية وطول فترة الفعل .

آلية عمل مركبات النايتريت : يعتقد ان آلية عملها تتم من خلال ارتباطها بمستقبل النايتريت nitrate receptor وان مستقبل النايتريت به مجموعة sulphydryl التي تختزل النايتريت الى نايترايت لا عضوي واوكسيد النتريك No ، ان تكون النايترايت اللاعضوي و No ينشط الكوانليت سايكليز guanylate cyclase داخل الخلايا الذي يؤدي الى زيادة الكوانوسين احادي الفوسفات الحلقي cGMP الذي يؤدي الى ازالة الفسفور من كاينيز السلسلة الخفيفة للمايوسين myosin light chain kinase (MLCK) بواسطة انزيمات البروتين كاينيز المعتمدة على الكوانوسين احادي الفوسفات الحلقي cGMP dependent protein kinases حيث يفشل المايوسين للارتباط بالاكتين مما يؤدي الى ارتخاء العضلات الملساء . كما يعتقد ان آلية عمل الكونوسين احادي الفوسفات الحلقي تتم من خلال منعه دخول الكالسيوم وتحرره من الشبكة الاندوبلازمية الداخلية كأيون ضروري لحصول التقلص في العضلة مما يؤدي الى ثباتها في حالة ارتخاء . لوحظ ان

الوريدات فيها منسوب عالي من الانزيمات التي تحرر No من النايتريت وهذا ربما يفسر غلبة فعل النايتريت على الوريدات مقارنة بالشرينات . ان فعل النايتريت في الذبحة الصدرية يتأتى من توسيعها الوريدات مقللة العبأ او الحمل قبل التقلص القلبي preload او الراجع الوريدي مؤدية الى اقلال عمل القلب وحاجته الى الاوكسجين ، كما ان النايتريت ايضا تؤدي الى توسع الشرينات مقللة المقاومة المحيطية او العبأ او الحمل بعد التقلص القلبي afterload ، وتخفض ضغط الدم وان ذلك يقلل عمل القلب Cardiac work واستهلاكه للاوكسجين .

التأثيرات الدوائية والحركية الدوائية للنايتريت

تختلف النايتريت في طبيعتها فان الاميل نايريت مادة طيارة والنايتروكلسرين مادة طيارة معتدلة moderate volatile اما الايزوسوربيد احادي وثنائي النايتريت فانها مواد صلبة في درجة حرارة الغرفة .

الحركة الدوائية : النتريت مواد ذائبة في الدهون ، النايتروكلسرين تمتص سريعا من الاغشية المخاطية عند اعطائها تحت اللسان او على الظهارة الشدقية buccal حيث يبدأ فعلها خلال 2-5 وذروة فعلها تحصل من 3-10 دقائق لتنتهي خلال نصف ساعة من الاعطاء تحت اللسان . عمر نصف النايتروكلسرين عند اعطائها تحت اللسان او على شكل رذاذ spray 1-3 دقائق . الايزوسوربيد ثنائي النايتريت والبنتا اريرثرتيل رباعي النايتريت ايضا من الممكن اعطائها تحت اللسان او على الشدق وهذه الادوية لها بداية فعل ابطأ ومفعول اطول من النايتروكلسرين المعطاة تحت اللسان . النايتروكلسرين واسترات النايتريت العضوية الاخرى تمر بأيض المرر الاول وتؤيض سريعا بانزيم glutathione organic nitrate reductase ان مؤيضات النايتروكلسرين غير فعالة كموسعة للاوعية ولكن اثنين من مؤيضات الايزوسوربيد ثنائي النايتريت وهما ايزوسوربيد 2-احادي النايتريت ، والايزوسوربيد 5- احادي النايتريت لها فعل موسع للاوعية . الايزوسوربيد احادي النايتريت من الممكن اعطائه عن طريق الفم ولا يمر بأيض المرور الاول . والدواء ومؤيضاته تطرح عن طريق البول .

يستخدم النايتروكلسرين تحت اللسان او على الشدق buccal لانهاء نوبة الذبحة الصدرية الحادة او لمنع حدوثها . كما انها تستخدم لازالة تشنج الشريان التاجي الحاد بسبب فعلها السريع . حيث ان فعلها يبدأ خلال 2-5 دقائق عندما تؤخذ مع بداية الم الصدر . ان الايزوسوربيد ثنائي النايتريت وبنتا اريرثرتيل رباعي النايتريت ايضا بالامكان اعطائهما تحت اللسان بعد تطور النوبة لاجهاضها .

مرهم النايتروكلسرين ايضا يطبق على الجلد ويعمل خلال 15 دقيقة ويستمر فعله 2-6 ساعات ، الرقع الجلدية بطيئة التحرر sustained – release – transdermal للنايتروكلسرين تعطي فعالية موسعة لمدة 2-4 ساعات في الرقع ذات الجرع الصغيرة ولمدة 24 ساعة مع رقع الجرع الكبيرة .

الاعطاء الفمي للنايتريت طويلة المفعول مثل النايتروكلسرين والنايتريت الاخرى وكذلك مرهم النايتروكلسرين والمستحضرات الجلدية تم تطويرها بهدف اعطاء تأثير دوائي مطول لاستخدامها وقائياً prophylactic في الذبحة الصدرية (ينظر الى جدول رقم 27 لملاحظة جرع وبداية فعل وفترة مفعول مستحضرات النايتريت) ، واجمالا تستخدم النايتريت لعلاج الذبحة الصدرية ، عجز القلب الاحتقاني ، احتشاء العضلة القلبية ،لارخاء العضلات الملساء في المغص الصفراوي ، التشنج المريئي ،التسمم بالسيانيد . ان تكرار التعرض للنايتريت ربما يؤدي الى تطور التحمل النسيجي tissue tolerance والاعتياد dependence وقد يتولد التحمل سريعا مع المستحضرات الجلدية والمستحضرات بطيئة التحرر ويعتقد ان التحمل يتطور لان النايتريت تؤدي الى تأكسد مجاميع sulphydryl من خلال تكون الجذور الحرة كما تقل حساسية انزيم الكوانليت سايكليز الخلوي وربما يحصل تحفيز لنظام الرنين – انجيوتنسين .

جدول رقم 27: استخدامات النايتريت وجرعها وبداية وفترة تأثيرها

الدواء	طريقة الاستخدام	الجرعة المعتادة (ملغم)	بداية التأثير (دقيقة)	فترة التأثير (ساعة)
نايتروكلسرين nitroglycerine	تحت اللسان	0و6-0و3	5-2	16و0-5و0
	عبر الاغشية المخاطية (buccal)	3-1	5-2	6-3
	عن طريق الفم	20-3	45-20	8-2
	مرهم 2%	5-1 (5و0-2 انج)	60-15	8-3
	عبر الجلد	30-5 (خلال 24 ساعة)	60-30	24-12
	في الوريد	300-5 ملي مكافئ/دقيقة	حالا	وقتي قليل
ايزوسوربيد ثنائي النايتريت isosorbid dinitrate	تحت اللسان	5و2-10	20-3	5و1-1
	عن طريق الفم	60-5	60-30	4-2
	عن طريق الفم: بطئ التحرر sustained release	40	60-30	10-6
ايزوسوربيد احادي النايتريت iso sorbid mononitrate	عن طريق الفم	20	30-15	12-6
ايرثرتيل رباعي النايتريت erythrityl tetra nitrate	تحت اللسان	10-5	15-5	3-2
	عن طريق الفم	30-10	30	6-2
بنتاايرثرتيل رباعي النايتريت penta erythrityl tetra nitrate	عن طريق الفم	20-10	30	6-2
	عن طريق الفم : بطئ التحرر	80-30	60-30	12-4

كما لوحظ ان التعرض الصناعي لمركبات النايتريت او تعاطيها الطويل الامد يحدث التحمل والاعتياد حيث ان العاملين او المتعاطين المعتادين يتعرضون لنوبات ذبحة صدرية واحتشاء العضلة القلبية عند ايقاف تعاطيهم او ايقاف تعرضهم لذلك فان اولئك ينبغي ان يراقبون بحذر عندما يسحبون من العلاج او يوقف تعرضهم .

الاعراض الجانبية

الصداع الوعائي وانخفاض الضغط عند تبدل الوضع postural وتسارع القلب الانعكاسي reflex هي الاعراض الجانبية الشائعة للنايتريت غير ان تحمل الصداع المحدث بالنايتريت يحصل بعد ايام قليلة من العلاج. كما ان انخفاض الضغط عند تبدل الوضع postural وتسارع القلب الانعكاسي reflex من الممكن اقلاله بتنظيم الجرعة مع نصح المريض بالجلوس بعد تعاطي النايتريت سريعة المفعول . ان الجرعة الفعالة من النايتريت تخفض الضغط الانبساطي بمقدار 10 ملم زئبق وتزداد سرعة القلب بمقدار 10 نبضة / دقيقة . ويجب تحاشي تغيرات اكثر من هذه لانها تزيد من حاجة القلب للأوكسجين وتقلل وصوله اليه ، كما ان النايتريت تؤكسد ذرة الحديد في الهيموكلوبين وتحوله الى ميثيموكلوبين methemoglobine مما يؤدي الى الاقلال من الأوكسجين المحمول الى الانسجة غير ان الميثيموكلوبين لا يلاحظ عادة مع الجرع العلاجية وربما يلاحظ مع الجرع العالية او التسمم العرضي بالنايتريت . ان النايتريت ترفع الضغط داخل القحف ويجب اخذها بحذر في فرط النزف الدماغي والكلم trauma في الرأس .

2-غالقات مستقبلات بيتا الادرينالية :

تستخدم غالقات مستقبلات بيتا الادرينالية لأقلال عمل القلب cardiac work وبالتالي احتياجه للأوكسجين . كل غالقات بيتا تؤدي الى اقلال عدد مرات (تكرار) نوبات الذبحة الصدرية . عموما ان استجابة القلب للعمل او الاجهاد تستلزم زيادة سرعة القلب وتقلصه تلك التأثيرات التي تتوسطها الكتيكولمينات ، وان غالقات مستقبلات بيتا تغلق فعل الكتيكولمينات على القلب لذا تقلل الاستجابة القلبية للاجهاد والعمل . كما تقل سرعة القلب عند الراحة عند استخدام البروبرانولول ولكن ليس مثل قلتها اثناء العمل ، تقلل غالقات بيتا ضغط الدم الشرياني (العبأ بعد التقلص القلبي after load) ويعتقد ان ذلك يحصل نتيجة لقلة الضخ القلبي واثباط فعالية الرنين فضلا عن التأثير على المستقبلات الضغطية baroreceptors ، لذا فان غالقات مستقبلات بيتا تقلل عمل القلب وقوة تقلص العضلة القلبية وقلة الشد الانقباضي . كما لوحظ ان هذه الادوية ايضا تزيد من التزود بالاوكسجين لمنطقفة الاختناق او الاقفار ischemia لانها تقلل سرعة القلب عند الراحة وتزيد من الفترة الانبساطية والتزود بالاوكسجين . كما ان هناك ادلة تشير الى ان غالقات مستقبلات بيتا تؤدي الى منع تجمع الصفيحات الدموية platelet aggregation . الخصائص والحركية الدوائية لغالقات مستقبلات بيتا بنظر الجهاز العصبي الذاتي و (جدول رقم 28)

جدول رقم 28: الخصائص والحركية الدوائية لغالقات مستقبلات بيتا

الدواء	الجرعة اليومية (ملغم)	التوافر الحيوي	عمر النصف البلازمي (ساعة)	ايض المرور الاول first pass %
بروبرانولول propranolol	80-40	30-25	6-3	90
نادولول nadolol	40	40-30	24-12	صفر
ميتوبرولول metoprolol	100-50	45-40	4-3	50
اتينولول atenolol	50	55-50	10-5	صفر

الاعراض الجانبية : لقد تم مناقشة ذلك في عدة اماكن من هذا الكتاب (الجهاز العصبي الودي ، ادوية لانظامية القلب ، ادوية ارتفاع الضغط)، وعموما ان فقدان هذه الادوية لعملها او الانسحاب منها يؤدي الى عودة ظهور الذبحة الصدرية وربما احتشاء العضلة القلبية والموت على اثر زيادة تأثير الجهاز الودي على القلب وهذه واحده من الأعراض الجانبيه الخطيره لهذه الأدويه في هذا الباب ، يعتقد ان آلية حصول ذلك تتضمن تصاعد اعداد مستقبلات بيتا عند الاستخدام المطول للغالقات لذا عند قطع غالقات بيتا يجب ان يكون القطع تدريجياً على مدى 2-3 اسابيع .

4- غالقات أقنية الكالسيوم calcium channel blokers

غالقات اقنية الكالسيوم هي مجموعة من الادوية غير متشابهة كيمياوياً ولكن افرادها يشتركون في صفة غلق أقنية الكالسيوم وقد عرف دور الكالسيوم كأيون يزاوج بين التهيج و التقلص excitation – contraction coupling ion

لقد تم وصف ثلاث انواع من أقنية الكالسيوم وهي :

1- القنوات الحساسة للشحنة voltage sensitive channel

وهذه القنوات تتنشط عندما يهبط جهد الفعل الى -40 ملي فولت او اقل وتقسم هذه القنوات الى عدةانواع R , P/Q , N , T ,L وهي بروتينات سكرية تشبه الاقماع في غشاء الخلية تعمل كصمامات انتقائية للايونات، ان النوع L فقط يغلق بغالقات أقنية الكالسيوم .

2- القنوات العاملة بواسطة المستقبل وهذه تتنشط بالأدرينالين والأدوية المشابهه له في الفعل .

3- القنوات المسربة leak channel : حيث تتسرب كمية قليلة من الكالسيوم الى الخلية عند الراحة ويخرج بواسطة Ca - ATPase .

ان غالقات اقنية الكالسيوم تغلق فقط النوع (L) من القنوات الحساسة للشحنة وتعمل على ثلاث انواع من المستقبلات ، كما ان لكل منهما ألفة مختلفة لها الامر الذي يفسر التفاوت في الفعالية الدوائية بين الأدوية الغالقة لأقنية الكالسيوم . فعلى سبيل المثال فان الفيراباميل والدلتيازيم لهما نفس الفعالية تقريبا على العضل القلبي وعضل الاوعية الدموية ولكن النيفيدبين والادوية الاخرى من مجموعة 1، 4 داي هيدروبايردين لها خصوصية على عضل الاوعية الدموية بدرجات متفاوتة كما ان غالقات أقنية الكالسيوم يختلفون في تأثيراتهم الدوائية

الاخرى فمثلا الفيراباميل وبدرجة اقل الدلتيازيم لهما تأثير غالق لاقنية الصوديوم والبوتاسيوم لكن النيفيدبين والادوية الاخرى من مجموعة 1 ، 4 داي هايدروبايردين اكثر انتقائية على اقنية الكالسيوم .

التأثيرات الدوائية : تضم مجموعة غالقات مستقبلات الكالسيوم

- مجموعة الفنيل الكيل امين ، الفيرباميل
- مجموعة البنزوثيازبين ، دلتيازيم
- مجموعة داي هايدروبايردين ، نيفيدبين ، اميلودبين ، ازرادبين ، نايكاردبين ، نيمودبين .

التأثير على الاوعية الدموية : ان تقلص العضل الاملس في الاوعية الدموية يعتمد على دخول الكالسيوم من خارج الخلية وتحرر الكالسيوم من الشبكة الاندوبلازمية الداخلية وان غالقات اقنية الكالسيوم تقلل مستوى الكالسيوم داخل الخلية الذي يعتبر الايون الضروري لعملية التقلص مما يؤدي الى ارتخاء العضل الاملس . تعتبر الشرايين والشرينات اكثر حساسية من الاوردة ، كما ان بعض الشرايين مثل الشريان التاجي والشرايين الدماغية تظهر حساسية اكثر من بقية الشرايين ، ونتيجة الارتخاء العضلي للعضل الاملس للاوعية الدموية فان غالقات مستقبلات الكالسيوم تحدث هبوط ضغط الدم ، وعلى خلاف الدلتيازيم والفيراباميل الذين يثبطون عمل القلب فضلا عن ارخائهم للاوعية الدموية فان الينفيدبين وبعض ادوية مجموعة الهايدروبايرزين تحدث تسارع القلب الانعكاسي retlex tachycardia

- التأثير على القلب : ان الكالسيوم في القلب يخدم وظائف عدة منها الاينوتروبي inotropy وفعالية ناظمة pace maker (العقدة الجيبية الاذينية) والتوصيل في العقدة الاذينية البطينية (AV-node) لذا فان غلق أقنية الكالسيوم يؤدي الى اقلال الوظيفة في هذه الاماكن ، على أي حال عند الاستخدام السريري يلاحظ ان هذه التأثيرات تحصل مع الدلتيازيم والفيراباميل وليس النيفيدبين الامر الذي يعكس حركية وديناميكية متفاوتة في طبيعة تداخلهم مع اقنية الكالسيوم .

وعموما ان تأثيرات غالقات اقنية الكالسيوم على القلب تتضمن ابطاء النبض ، اثباط التوصيلية في العقدة الاذينية البطينية واثباط قوة تقلص القلب .

الاستخدامات الدوائية لغالقات اقنية الكالسيوم

- علاج ارتفاع ضغط الدم hypertension : لفعالياتها السالفة الذكر
- علاج امراض القلب الاختناقية او الاقفارية ischemic heart disease: بزيادة تزويد القلب بالاوكسجين لتوسيع الشريان التاجي واقلال العبأ بعد التقلص القلبي after load مقللة بذلك حاجة القلب للاوكسجين .

- لانظامية القلب cardiac arrhythmias : حيث ان للفيراباميل والدلتيازيم فعالية مثبطة على العقدة الجيبية الاذينية والعقدة الاذينية البطينية فقد ثبتت فعاليتهما في العلاج الحاد او طويل الامد للتسارع فوق البطيني الانتيابي paroxysmal supraventricular tachycardia ، كما ولفعاليتها في اثباط التوصيل في العقدة الاذينية البطينية تستخدم لحماية البطين من التسارع الاذيني بمفردها او مع الديجيتالس او البروبرانولول .

الحركية الدوائية : يظهر الجدول رقم 30 ، التفاوت في الحركية الدوائية بين النيفيدبين والدلتيازيم والفيرابامل ، وعموما جميعهم يمتصون بشكل جيد بعد اعطائهم فميا . يعاني كل من الفيراباميل والدلتيازيم أيض المرور الاول على الكبد مما يؤدي الى قلة التوافر الحيوي لهما مقارنة بالنيفيدبين . يتأيض النيفيدبين في الكبد الى مؤيضات غير فعالة اما مؤيضات الدلتيازيم والفيراباميل فهي مؤيضات فعالة دوائيا .

الاعراض الجانبية : ان الاعراض الجانبية التي تظهر في الاستخدام الطويل لهذه الادوية ترتبط بالارتخاء الوعائي وتتمثل بالصداع والدوار واحمرار الوجه وانخفاض الضغط . الجرع العالية للفيراباميل في الشيوخ قد تحدث الامساك . كما ان اعطاء الفيراباميل عن طريق الوريد قد يحدث اعراض اثباط ووهط قلبي وعائي .

جدول رقم 30 : الخصائص الحركية الدوائية لغالقات اقنية الكالسيوم المستخدمة في علاج لانظامية القلب.

الخصائص		فيراباميل verapamil	نفيدبين nifedipine	دلتيازيم diltiazem
الأمتصاص (الاعطاء الفمي) %		اكثر من 90	اكثر من 90	اكثر من 90
التوافر الحيوي %		20	80-60	40
بداية الفعل/دقيقة (الاعطاء الفمي)		120-90	اقل من 20	اقل من 30
ذروة التأثير(ساعة)		5	2-1	5-3
الارتباط ببروتينات البلازما %		90	90	90
عمرالنصف البلازمي (ساعة)		8-4	5	5
الايض		80% (مؤيضات)	مؤيضات غير فعالة	60% (مؤيضات فعالة)
الطرح	البول %	70	90	30
	البراز %	15	10	70

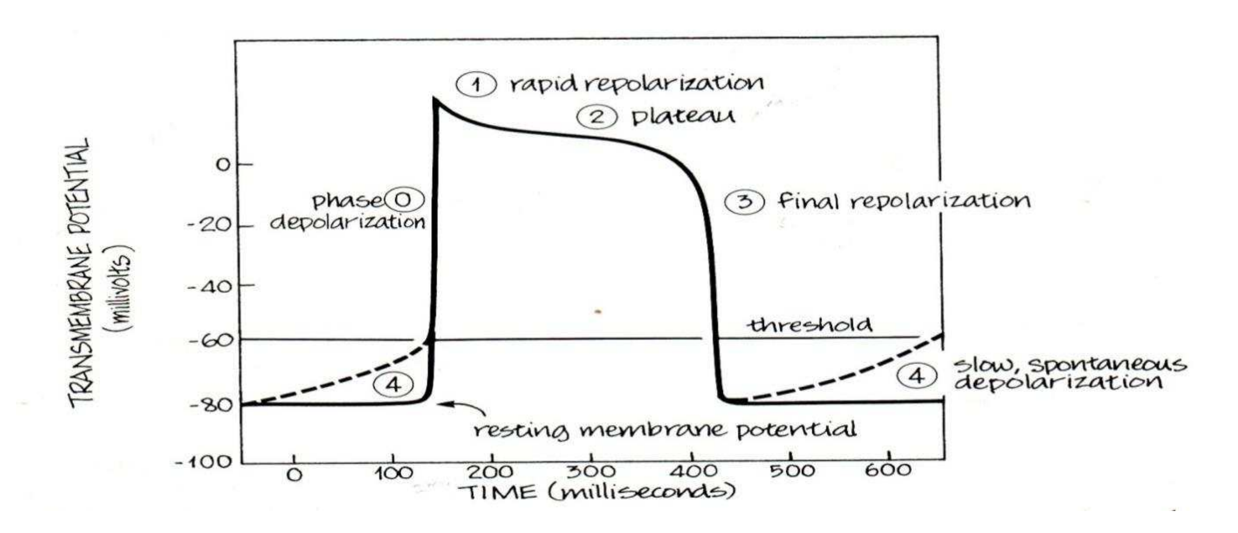
أدوية لانظامية القلب Antiarrhythmic drugs

إن لانظامية القلب واحدة من أكثر إمراض القلب وطئه ، فقد يحدث ان تكون سرعة القلب عالية جدا او واطئة جدا بحيث لا يتمكن القلب من ضخ كميات مناسبة من الدم ، وقد تكون الفترة بين نبضات القلب قصيرة جدا فلا يتمكن البطينان من الامتلاء وقد تكون نبضات الأذينين غير متوافقة مع نبضات البطينين فلا يبرمج الأذينان نبضات البطينين عند ذلك . إن أهم الأسباب الشائعة للانظامية القلب هي :

- خلل التوليد التلقائي في العقدة الجيبية الأذينية A-V- node .
- انزياح التوليد التلقائي من العقدة الجيبية الأذينية إلى أقسام القلب الأخرى .
- غلق انتقال الإشارة في عدة نقاط في القلب .
- ظهور طرق شاذة لانتقال الإشارة .

لقد بات واضحا ان في العضل القلبي يوجد فرق جهد على طرفي غشاء الخلية العضلية هذا الفرق ينجم عن التوزيع المتفاوت للصوديوم والبوتاسيوم بين التجويف داخل الخلية وخارجها فعند الراحة يكون الجهد -80 إلى -90 ملي فولت حيث يكون سالبا داخل الخلية وموجبا خارجها . وعند تهيج الخلية فأنها تفقد سالبيتها حيث ان الصوديوم يبدأ بالجريان إلى داخل الخلية هذا الجريان يتحفز بزيادة نفاذية الغشاء للصوديوم ، و يؤدي إلى إزالة الاستقطاب depolarization وحصول جهد الفعل action potential . وبالإضافة إلى الجريان السريع لايونات الصوديوم إلى داخل الخلية يحصل جريان للكالسيوم أيضا في الجزء الأخير من مرحلة إزالة الاستقطاب (مرحلة 0 من جهد الفعل) ، ويعتقد إن دخول الصوديوم إلى الخلية يؤدي الى إقلال فرق الجهد حتى يصل إلى عتبة انفتاح اقنية الكالسيوم ، وعلى عكس الدخول السريع للصوديوم فأن دخول البوتاسيوم يستمر على طول مرحلة الاستقرار plateau (مرحله 2) ، ان مرحلة الاستقرار يعقبها مرحلة اعادة الاستقطاب repolarization بطئ (مرحلة 3) حتى الوصول إلى جهد الراحة (-80 إلى -90 ملي فولت) حيث إن إعادة جهد الراحة الذي يعني سالبية داخل الخلية ، يتطلب خروج الأيونات الموجبـــــة . إن مضخـــــــة Na^+ K^+ ATP ase تعيد تراكيز الأيونات الموجبة داخل وخارج الخلية إلى مستوياتها عند الراحة قبل تهيج الخلية . إن الخلايا الضابطة لإيقاع القلب pacemaker تتميز بتلقائية automaticity التحفيز أو القدرة على إنشاء جهود الفعل ذاتيا وتختلف عن خلايا البطين والأذين بأنها تحدث ازالة استقطاب ذاتي بطيء (مرحلة 4) . إن (مرحلة 4) أو مرحلة إزالة الاستقطاب الذاتية ناجمة عن دخول الصوديوم .

عند بدأ إزالة الاستقطاب فأن الخلية تصبح عصية refractory على أي تحفيز أخر . ابتداءا تكون الخلية عصية على أي محفز مهما كانت قوتة وتسمى هذه الفترة فترة العصيان المطلق absolute refractory period ولكن خلال الفترة الأخيرة من جهد الفعل فأن الخليه من الممكن إن تستجيب إذا كان المحفز قويا وتسمى هذه الفترة فترة العصيان النسبي relative refractory period ، ولأن التهيج والعودة إلى جهد الراحة لا يحصل في وقت واحد في جميع الخلايا القلبية فأن هذا اللاتزامن يمنح فرصة لحصول اللانظامية ، حيث ان بعض الخلايا تأخذ التحفيز وتوصل الإشارة فيما لا تستطيع ذلك خلايا أخرى (شكل رقم 19) .



شكل رقم 19: جهد الفعل في الخليه القلبيه

كما إن هناك العديـد من الحالات تسمح بظاهـرة عـودة الدخول re-entry phenomena ، من المعروف عندما تسري الأشارة القلبية السوية وتخترق كل البطين لن تجد امامها مكانا آخر تذهب اليه لأن كل العضلة البطينية تكون في حالة عصيان لذلك تموت الأشارة وينتظر القلب اشارة جديدة من العقدة الجيبية ، غير ان هناك عدة حالات قد تسبب استمرار سريان الأشارة الى العضلة التي سبق استثارتها ومن هذه الأسباب:

- يحدث ان يطول السبيل في القلب المتوسع .
- غالبا ما تقل سرعة التوصيل بسبب غلق في منطقة من جهاز التوصيل block او اختناق عضلة القلب او ارتفاع البوتاسيوم في الدم .
- ارتفاع البوتاسيوم في الدم .
- غالبا ما تقصر فترة العصيان استجابة للعديد من العوامل ومنها الأدوية مثل دواء الأبنفرين او التنبيه الكهربائي المتكرر .

ان عودة دخول الاشاره تولد اضطرابات قلبية وانماطا شاذة من التقلصات وانواعا شاذة من لانظامية القلب .

المجاميع	الادويـــــة	التوافر الحيوي %	بداية الفعل	ذروة الفعل	فترة المفعول	عمر النصف البلازمي	طريقة الأيض الرئيسي	التركيز العلاجي في المصل	طريقة طرح الدواء الرئيسي
المجموعة الأولى : أ	الكونيدين quinidine	يمتص بشكل كامل	1-3 ساعة	1-2 ساعة	6-8 ساعة	6 ساعة	الكبد : مؤيضات فعالة	2-4 مايكروغرام/مل	50-10% عن طريق الكلى(غير مؤيض)
	بروكاينامايد procainamide	%95-75	10-5 دقائق	90-60 دقيقة	4-10 ساعة	4.5-2.5 ساعة	الكبد : مؤيضات	4-10 مايكروغرام/مل	60-50 عن طريق الكلى(غيرمؤيض)
	ديسوبايرمايد disopyramide	%95-87	30 دقيقة - 3.5 ساعة	30 دقيقة-3 ساعة	8.5-1.5 ساعة	10-4 ساعات	الكبد مؤيضات فعالة	1-5 مايكروغرام/مل	80% عن طريق الكلى 50% غير مؤيض و15% عن طريق الصفراء
	موريسيزين moricizine	غير معروفة	خلال ساعتين	6 ساعات	24-10 ساعة	3.5-1.5 ساعة	الكبد	غير محدد	56% عن طريق الصفراء و 19% الكلى
المجموعة الأولى : ب	ليدوكايين lidocaine	%40-30	15-5 عن طريق العضل وحالا عن طريق الوريد	غير معروف	90-60 دقيقة عن طريق العضل 20-10 دقيقة عن طريق	1-2 ساعة	90% عن طريق الكبد	5-1.5 مايكروغرام/مل	عن طريق الكلى 10% مؤيض والباقي غير مؤيض

جدول رقم 31 : خصنئص المجموعه الاولى من ادوية لانظامية القلب

					الوريد				
	فينينتوين phenytoin	بطيئ ومتغير	2-1 ساعة	6-1.5 ساعة	متغير	22 ساعة	الكبد	18-10 مايكروغرام/مل	عن طريق الكلى 5% مؤيض والباقي غير مؤيض
	توكاينايد tocainide	%100	غير معروف	2-0.5 ساعة	8 ساعة	15 ساعة	الكبد	11-3 مايكروغرام/مل	عن طريق الكلى 40% غير مؤيض
	مكسليتين mexiletine	%90	0.5 -2 ساعة	3-2 ساعة	12-8 ساعة	12-10 ساعة	الكبد	2-0.5 مايكروغرام/مل	عن طريق الصفراء بشكل رئيسي و10% عن طريق الكلى
المجموعة الأولى : ج	فليكنايد flecainide	%90-85	2-1 ساعة	6-1.5 ساعة	2-1 يوم	30-12 ساعة	الكبد	1-0.2 مايكروغرام/مل	عن طريق الكلى 10-50% عن طريق الصفراء 5%
	بروبافينون propafenone	يمتص بشكل كامل	1 ساعة	3-2 ساعة	12-8 ساعة	10-2 ساعة	الكبد	1 مايكروغرام/مل	عن طريق الكلى 20-38 غير مؤيض

وعموما من الممكن القول ان لانظامية القلب قد تحصل نتيجة تغيرات في نشوء الأشارات مؤدية الى تلقائية زائدة ، اوتغيرات في توصيل الأشارة مؤدية الى ظاهرة عودة الدخول re-entry .

تصنيف أدويــــــة لانظامية القــلب

لقد تم تصنيف ادوية لانظامية القلب عــــام 1969 من قبل William and Singh الى اربعة مجاميع آخذا بنظر الأعتبار الخصائص المهمة للأدوية المسؤولة عن فعاليتها في علاج لانظامية القلب ولكن Harrison عام 1979 قسم المجموعة الأولى الى عدة مجاميع اعتمادا على الفعاليات الكهرباوظيفية Electrophysiological ، ومن اشكالات هذا التصنيف ان الأدوية قد يكون لها افعال متعددة يصعب معها تصنيفها على مجموعة معينة ، ولكن اصبح هذا التصنيف شائعا ومقبولا :

- المجموعة الأولى أ : كونيدين quinidine ، بروكاينمايد procainamide ديسبايرمايد dispyramide ، موريسيزين moricizine .
- المجموعة الأولى ب : ليدوكايين lidocaine ، مكسلتين mexiletine وفينيتوين phenytoin .
- المجموعة الأولى ج : بروبافينون propafenone ، فليكاينايد flecainide .
- المجوعة الثانية : غالقات بيتا الأدرينالية بروبرانولول propanolol ، اسمولول esmolol ، اسيبيوتولول acebutolol ، سوتالول sotalol ، ميتوبرولول metoprolol .
- المجموعة الثالثة : المجموعة المطولة لجهد الفعل (مطولة لأعادة الاستقطاب وفترة العصيان) اميودارون amiodarone ، بريتيليم bretylium ، دوفيتلايد dofetilide .
- المجموعة الرابعة : غالقات أقنية الكالسيوم فيراباميل verapamil ، دلتيازيم diltiazem .
- ادوية لانظامية القلب الاخرى ديجيتوكسين digitoxine ، (ينظر في ادوية عجز القلب) .

ان المجموعة الاولى أ ايضا لها خصائص المجموعة الثالثة والبروبرانولول ايضا له خصائص المجموعة الاولى ، السوتالول والبريتيليم لها فعالية المجموعة الثانية والثالثة .

كونيدين **بروكاينامايد** **ديسوبايرمايد**

موريسيزين **يدوكايين** **بروبافينون**

توكاينايد **مكسليتين** **فليكنايد**

المجموعة الأولى أ :

الكونيدين quinidine

وهو قلويد يستخلص من جذور نبات الكينيا cinchona وهو ايسومير للكنين، انه يغلق أقنية الصوديوم كما ان له فعلا ضد العصب التائه مؤديا الى اثباط التحفيز الذاتي automaticity ويقلل معدل ارتفاع مرحلة (0) ويقلل ميل slop المرحلة (4) . كما انه يطيل فترة جهد الفعل APD نتيجة غلقه لأقنية البوتاسيوم ويطيل فترة العصيان . وبتراكيز عالية فأنه يثبط اقنية الكالسيوم نوع (L) . ولأنه يغلق او يبطئ جريان الصوديوم ويقلل سرعة ارتفاع المرحلة (0) من جهد الفعل ويقلل ميل المرحلة (4) فأنه يثبط الضربات الهاجرة كما انه يثبط اللانظامية البطينية الناجمة عن زيادة التحفيز الذاتي ، كما انه يمنع اللانظاميات الناجمة عن اعادة دخول الأشارة re-entry لأنه يعمل غلق ثنائي الأتجاه من خلال تأثيره المثبط على استجابة غشاء الخلية واطالته لفترة العصيان. الكونيدين يحدث تغيرا طفيفا على فترة جهد الفعل . قد يحدث الكونيدين تسارعا اما انعكاسيا بسبب ازديادالفعاليه الودية للجهاز العصبي الذاتي او نتيجة اثباط فعالية العصب التائه antivagal effect .

يحدث الكونيدين تغيرات على تخطيط القلب بالتركيز العلاجي تتمثل بتغيرات طفيفة على فترة P-R ولكن يطيل معقد QRS و QTc وهذه التأثيرات تصبح اكثر وضوحا عند ارتفاع تركيزه في البلازما .
ان الكونيدين يقلل من التقلص القلبي (تأثير اينوتروبي سالب) على اي حال ان الجرع العلاجية من الدواء لاتؤثر على الكفاءة القلبية . اذا ما حقن الدواء وريديا (وهذا نادرا) فأنه يحدث ارتخاءا وعائيا وانخفاضا في ضغط الدم وغثيان . الحركية الدوائية له كما تظهر في الجدول (31) .
الأعراض الجانبية والسمية : اذا ما اعطي الكونيدين بجرع عالية فأن ارتفاع منسوبه في البلازما قد يكون مصحوبا بخطر غلق جيبي اذيني sino-atrial او اذيني بطيني atrio-ventricular وتسارع بطيني .
ان الكونيدين يزيد من مستوى الديجيتوكسين في الدم لأزاحته من ارتباطه ببروتينات الأنسجة .
قد يحدث الكونيدين الغثيان والأسهال ، والجرع الكبيرة تحدث اعراضا تشبه التسمم بنبات الكينيا cinchonism (اضطراب الرؤية ، طنين الأذن ، صداع ، اضطرابات معدية معوية .... الخ) .
الدواء يستخدم عن طريق الفم وهو محضر على شكل حبوب تحتوي 100و200و300ملغم ومستحضر وريدي يحتوي 600 ملغم/2مل (نادر الأستخدام) .

بروكاينامايد procainamide

وهو مشتق اميدي للمخدر الموضعي البروكايين procaine يتشابه في فعله الدوائي مع الكونيدين لكنه اقل فعالية واقل تأثيرا على قوة التقلص القلبي والتوصيل الأذيني البطيني وتأثيره المثبط للعصب التائه antivagal اقل ويحدث انخفاضا في ضغط الدم اقل .الحركية الدوائية له كما تظهر في جدول(31). يستخدم الدواء لنفس اغراض استخدام الكونيدين و يتشابه معه في بعض التأثيرات التي يحدثها على مخطط القلب.
الأعراض الجانبية والسمية : ان تركيزه العالي يعيق التوصيل ويحدث لانظامية بطينية . يحدث الدواء اعراض عصبية منها الكآبة والهلوسة والذهان . الأعراض الجانبية في الجهاز الهضمي اقل من الكونيدين حيث ان تحمله من قبل المرضى افضل ، ربما يحدث الدواء تفاعلات فرط حساسية مؤديا الى الطفح الجلدي والحمى والأستسقاءات . اكثر من نصف المرضى الذين يعالجون بشكل مزمن بالبروكاينأمايد يظهرون antinuclear antibody ومنها يظهر لديهم داء الذأب الاحمراري وهو اكثر حدوثا في المرضى الذين يتميزون بقدرة واطئة على الأستلة acetylation . يستخدم الدواء عن طريق الفم ، كما ان أستخدامه وريديا اكثر آمانا من الكونيدين . يحضر الدواء على شكل حبوب 250 ملغم ومستحضر للحقن يحتوي 1000 ملغم / 10 مل .

ديسوبايرمايد disopyramide

ديسوبايرمايد يشابه الكونيدين حيث انه يبطئ معدل ارتفاع المرحلة (0) من جهد الفعل كما يحدث قلة في ميل المرحلة (4) كما انه يقلل معدل الأشارات المحفزة الصادره من العقدة الجيبية الأذينية وربما يحدث تباطئ

القلب . تأثيراته على مخطط القلب مشابهة للكونيدين . مقارنة مع الكونيدين والبروكاينامايد فأن الديسوبايرمايد له فعل انتروبي سالب اكثر وربما يحدث قلة واضحة في قوة التقلص القلبي وربما يؤدي ذلك الى عدم جدوى الدواء في مرضى عجز القلب الأحتقاني . اغلب الأعراض الجانبية التي تلاحظ مع الدواء تعود الى فعاليته المضادة للكولين وتتمثل في جفاف الفم ، ارتداد بولي ، اضطراب الرؤية ، امساك .

كما انه مثل الكونيدين ربما يحدث لانظامية بطينية لأطالته فترة QT ، كما انه حين يستخدم في الأرتجاف الأذيني فربما يحدث زيادة في سرعة البطين . الحركية الدوائية كما في الجدول (31) .الدواء محضر على شكل حبوب 100 تحتوي ملغم وكبسول 100 و 150 ملغم .

المجموعة الأولى ب :

ليدوكايين (لكنوكايين) (Lidocaine (Lignocaine

يستخدم هذا الدواء غالبا عن طريق الوريد لأن الأعطاء الفمي يحدث اضطرابا معديا معوي فضلا عن ايض المرور الأول first pass metabolism .

الدواء يبطئ معدل ارتفاع المرحلة (0) من جهد الفعل ، كما انه يقصر فترة جهد الفعل وفترة العصيان لكل من الياف بركنجي والعضل القلبي . ان تأثيره على جهد الفعل اكثر من تأثيره على فترة العصيان لذا فأن فترة العصيان تطول مقارنة بفترة جهد الفعل . وعلى عكس الكونيدين فأن الليدوكايين يقلل التحفيز الذاتي غير الأعتيادي abnormal automaticity الذي يحصل في بعض الحالات مثل اخذ جرعة زائدة من الديجيتوكسين . الليدوكايين يثبط عودة دخول re-entry الأشارة ، انه يحول الغلق احادي الأتجاه الى ثنائي الأتجاه في امراض القلب الافقارية (الأختناقية) ischemic . الليدوكايين له تأثيرات طفيفة على مخطط القلب ، وربما يلاحظ احيانا تقصيره لفترة QT .وهو لايؤثر على وظيفة البطين وله تأثير اينوتروبي سالب قليل كما انه لا تأثير له على الجهاز العصبي الذاتي . قد يحدث الدواء اعراضا عصبية تشمل الدوار والخدر والتداخل الذهني والتي ربما تتطور الى اختلاجات وتوقف التنفس في الجرع العالية . الحركية الدوائية كما في جدول (31). الدواء محضر على شكل حقن تحتوي 20 ملغم من الدواء/ مل (فيالات 5 و 50 مل) .

الفينيتوين

تم مناقشة الدواء في الأدوية المضادة للصرع . تأثيره في لانظامية القلب مشابهة لليدوكايين ومن النادر ان يستخدم اليوم لهذا الغرض ويكاد يقتصر استخدامه على اضطراب النظم عند التسمم بالديجيتوكسين . الحركية الدوائية كما في جدول (31) .

ميكسيلتين Mexiletine و توكاينايد Tocainide

وهما من المجموعة الثانية – ب يشابهان في فعلهما لليدوكايين ولكن بالأمكان اعطائهم عن طريق الفم . ميكسيلتين يستخدم في علاج لانظامية البطين المصاحبة لأحتشاء العضلة القلبية ،فيما يستخدم التوكاينايد لعلاج التسارع البطيني. الحركة الدوائية لهما كما في جدول (31).

الميكسيلتين قد يحدث بطئ القلب وانخفاض الضغط واعراض عصبية مثل الأرتعاش والغثيان والقيء والدوار واضطراب الرؤية والترنح والتداخل الذهني . الدواء محضر على شكل كبسول 50 و150 ملغم ومستحضر للحقن يحتوي 250ملغم / 10 مل . التوكاينايد له سمية على الرئة وقد يحدث تليف رئوي .

المجموعة الأولى ج :

فليكنايد flecanide

وهو عبارة عن هايدروكاربون اروماتي مفلور ، يثبط هذا الدواء اقنية الصوديوم مؤديا الى ابطاء التوصيل في كل أجزاء القلب خصوصا في ألياف بركنجي وعضل البطين كما انه يثبط التحفيز الذاتي غير الطبيعي Abnormal automaticity يحدث فليكنايد زيادة في فترة PR و PRS وأقل في QTc ، للدواء فعالية انتروبية سالبة . يستخدم في علاج أغلب لانظاميات الأذين وكذلك في بعض الحالات القاتلة من لانظاميات البطين . الحركية الدوائية للدواء كما في الجدول (31).

الدواء يعبر المشيمة ويصل الى الجنين بتركيز 70% من تركيزه في دم الأم . الأعراض الجانبية تحصل اغلبها في الأيام الأولى من العلاج وتشتمل الدوار والتعب وعدم الأستقرار واضطراب الرؤية وصعوبة التركيز .

بروبافينون propafenone

الدواء من المجموعة الأولى – ج ، عمله يتم من خلال غلقه لأقنية الصوديوم ، كما انه غالق لمستقبلات بيتا وربما يحدث عجز القلب الأحتقاني وتشنج القصبات وغلق العقدة الجيبية الأذينية . يستخدم الدواء في علاج لانظاميات البطين ، لانظاميات عودة دخول الأشارة . الدواء محضر للأستخدام الفمي على على شكل حبوب تحوي 150 ملغم . الحركية الدوائية للدواء كما في الجدول (31).

اعراضه الجانبية تشمل الدوار ، الطعم المعدني في الفم ، الغثيان ، القيء ، لانظامية القلب .

المجموعة الثانية : غالقات مستقبلات بيتا الأدرينالية

ادوية هذه المجموعة تقلل من ميل المرحلة (4) لذلك فأنها تقلل التحفيز الذاتي automaticity ، كما انها تطيل التوصيل الأذيني البطيني وتقلل سرعة القلب . تستخدم هذه الدوية في علاج التسارع الناجم عن فرط التحفيز الودي والرفرفة والأرتجاف الأذيني وتسارع القلب الناجم عن عودة الدخول في العقدة الأذينية البطينية

البروبرانولول يقلل حصول الموت بلانظامية القلب والتي تحصل بعد احتشاء العضلة القلبية re-entry . بسبب قدرته على منع لانظامية البطين .

الميتوبرولول الذي يتميز بخصوصية على مستقبلات بيتا1 هو بديل جيد لايصاحبه حصول التشنج القصبي .

الأيسمولول هو غالق لمستقبلات بيتا قصير المفعول جدا يعطى وريديا في اللانظامية الحادة التي تحصل خلال الجراحة او الحالات الطارئة. اسيبيوتولول فعال في علاج ارتفاع الضغط والذبحة الصدرية واللانظاميات البطينية. الساتولول فعال في مدى واسع من لانظامية القلب خصوصا اللانظاميات البطينية وفوق البطينية supraventricular، يستخدم في علاج لانظامية فوق البطين الأنتيابي ، ولانظاميات اعادة الدخول في العقدة الأذينية البطينية وان له فعلا غالقا لمستقبلات بيتا ويتميز بخصائص المجموعة الثالثة من ادوية لانظامية القلب ايضا.

تأثير غالقات بيتا على سرعة التوصيل في مختلف اقســـام القلب كما في جدول (33). وحركتها الدوائية كما في الجدول (32). تم تغطية هذه المجموعة من الأدوية بشكل واسع في اماكن منها الجهاز العصبي الذاتي ، علاجات الذبحة الصدرية ، ارتفاع ضغط الدم وعجز القلب .

الأعراض الجانبية :البروبرانولول يحدث تباطئ القلب وانخفاض الضغط وربما تشنج القصبات ، انه يعبر المشيمة الى الجنين وله تأثيرات على قلب الجنين كما انه يعبر حاجز دم الدماغ وربما يحدث تغيرات المزاج والكآبة وربما يحدث انخفاض سكر الدم خصوصا في الصغار .

اسيبيوتولول يحدث تباطئ القلب واضطرابات معدية معوية ودوار وصداع .

جدول رقم 32: الحركية الدوائية لبعض غالقات مستقبلات بيتا المستخدمة لعلاج لانظامية القلب

الدواء	التوافر الحيوي	بداية الفعل	ذروة الفعل	فترة المفعول	عمر النصف البلازمي	طريقة الأيض الرئيسي	طريقة الطرح الرئيسي	التركيز العلاجي
اسيبيوتولول **Acebutolol**	70%	1-3 ساعة	3-8 ساعة	12-24 ساعة	3-4 ساعة	كبدي	الكلى30-40% الصفراء 50-60%	غير محدد
بروبرانولول **Propranolol**	30-40%	1-2 ساعة	1-1.5 ساعة	6-24 ساعة	3-5 ساعة	كبدي	الكلى	(0.02-1) مايكروغرام/مل
ايسمولول **Esmolol**	100%	15-30 دقيقة	2-5 دقائق	20-30 دقيقة	3.7 ساعة	كبدي	الكلى	(0.4-1.2) مايكروغرام/مل
سوتالول **Sotalol**	50%	0.5 ساعة	1-2 ساعة	12-24 ساعة	4 ساعة	كبدي 80%	الكلى 20% غير مؤيض و 40% مؤيضات	1-4 مايكروغرام/مل

جدول رقم 33 : التأثيرات على سرعة التوصيل conduction velocity لأدوية لانظامية القلب المجاميع 2 و3 و 4

الادوية	المجموعة	التأثيرات على التوصيل فــــــــي						
		العقدة الجيبية الاذينية	الاذين	العقدة الاذينية البطينية	الياف بركنجي	عضلة البطين	جهد الفعل الاذين/البطين	فترة العصيان الاذين/البطين
بروبرانولول	2	يقل	يقل	يقل	—	—	—	—
اسيبيوتولول	2	يقل	يقل	يقل	—	—	—	—
ايسمولول	2	يقل	يقل	يقل	—	—	—	—
سوتالول	2 و 3	يقل	—	يقل	—	—	يزيد	تزيد
بريتيليم	3	يقل/يزيد	—	يقل/يزيد	—	—	يزيد	تقل
دوفيتلايد	3	—	—	—	—	—	يزيد	تزيد
اميودارون	3	يقل	يقل	يقل	—	—	يزيد	تزيد
فيرباميل	4	يقل	—	يقل	—	—	يقل	—
دلتيازيم	4	يقل	—	يقل	—	—	يقل	—

ـــ : تعني لايوجد تأثير مهم في الجرع الدوائية التي تستخدم سريريا .

المجموعة الثالثة : المجموعة المطولة لجهد الفعل (مطولة لأعادة الأستقطاب وفترة العصيان)

المجموعة الثالثة تغلق أقنية البوتاسيوم مؤدية الى اطالة فترة جهد الفعل دون ان تغير المرحلة (0) او جهد الغشاء عند الراحة ، انها تطيل فترة العصيان .

بريتيليم bretylium

البريتيليم لا يعطى عن طريق الفم ويستخدم حقنا ، انه يختلف عن بقية الأدوية في انه لايقلل ميل المرحلة (4) ولايغير حساسية الغشاء الخلوي لكنه يزيد فترة جهد الفعل وفترة العصيان في ألياف بركنجي غير انه يزيد فترة التوصيل في العقدة الأذينية البطينية ويخفض وظيفة العقدة الجيبية ، كما انه مضاد لمستقبلات بيتا ، لاتنافسي ضعيف . انه فعال في اللانظاميات البطينية .الحركية الدوائية للدواء كما في جدول (34). وتأثيراته على التوصيل في جدول (33). الأعراض الجانبية والسمية تتضمن حساسية وتلون جلدي رمادي مزرق يتداخل مع وظيفة الغدة الدرقية وقد سجلت حالات نقص وفرط افراز الدرقية في بعض الحالات المعالجة به كما انه يحدث تليف رئوي .

أميودارون amiodarone

الأميودارون يتميز ان له خصائص ادوية لانظامية القلب المجموعة 1 ، 2 ، 3 ، 4 تأثيره المتغلب هو اطالته لجهد الفعل وفترة العصيان ، ان للأميودارون فائدة في مرضى الذبحة الصدرية كما انه يفضل في علاج اللانظامية في مرضى عجز القلب ، وهو فعال في علاج اللانظامية فوق البطينية والتسارع البطيني ، ان

الأميودارون يختلف عن ادوية المجموعة الأولى انه يطيل فترة QT ، غير ان سميته تحد من استخدامه حيث لوحظ بعد استخدامه المطول فان نصف المرضى يوقفون العلاج ، منها تليف رئوي ، اضطرابات معدية معوية ، ارتعاش ، ترنح ،دوار، ضعف عضلي، تلون جلدي ازرق يتسبب عن تجمع اليود في الجلد حيث يحتوي الدواء على اليود في تركيبه . الحركية الدوائية ينظر جدول (34). وتأثيراته على التوصيل ينظر جدول (33).

دوفيتلايد dofetilide

وهو من المجموعة الثالثة من ادوية لانظامية القلب يطيل جهد الفعل وفترة العصيان ، يغلق اقنية البوتاسيوم . يعد من ادوية الخط الأول في علاج الرجفان الأذيني في مرضى عجز القلب او مرضى الشريان التاجي الذين يعانون من خلل الوظائف البطينية. الحركية الدوائية للدواء تظهر في جدول (34) وتأثيره على التوصيل تظهر في جدول (33). يستخدم الدواء في علاج الأرتجاف والرفرفة الأذينية، يفضل اعطائه في المستشفى فقط .

المجموعة الرابعة : غالقات اقنية البوتاسيوم

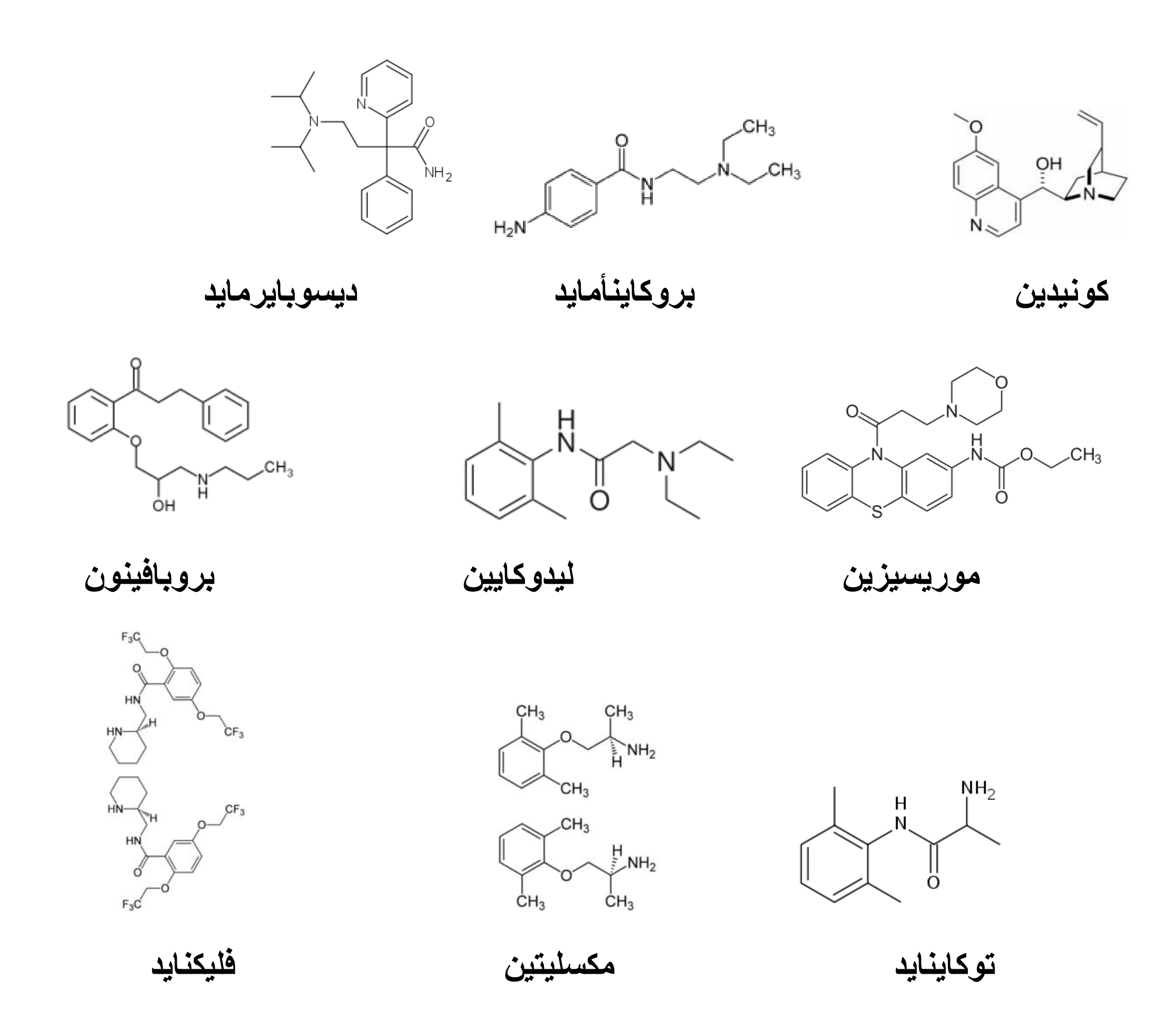
لقد تم التحدث عن هذه المجموعة في علاجات عجز القلب ، الذبحة الصدرية ، ارتفاع الضغط . ان هذه الادوية ونتيجة غلقها لاقنية الكالسيوم فأنها تؤدي الى اقلال سرعة المرحلة (4) مرحلة ازالة الأستقطاب الذاتي كما انها تبطئ التوصيل في الانسجة التي تعتمد على الكالسيوم مثل العقدة الاذينية البطينية ، وبالرغم من ان أقنية الكالسيوم الحساسة للشحنة موجودة في العديد من الأنسجة ولكن لهذه الأدوية تأثيرا مهما على الاوعية الدموية والقلب .

يستخدم الفيراباميل والدلتيازيم في علاج اضطرابات نظم القلب . الفيراباميل يظهر فعلا أكثر على القلب مقارنة بالأوعية الدموية اما النفيديبين فأن فعله متغلبا في الأوعية الدموية . الدلتيازيم يقع وسطا بين الأثنين . الفيراباميل والدلتيازيم أكثر فعالية في اضطرابات الأذين مقارنة بالبطين وهما مفيدان في علاج تسارع فوق البطين supraventricular tachycardia الناجمة عن اعادة دخول الأشارة ، كما انهما مفيدان في السيطرة على سرعة البطين في حالات الرجفان والرفرفة الأذينية . فضلا عن ذلك فأنهما يستخدمان في علاجات ارتفاع ضغط الدم والذبحة الصدرية .

الحركية الدوائية لغالقات اقنية الكالسيوم تظهر في جدول (30) والأعراض الجانبية تظهر في جدول (35).

جدولرقم 34: الحركية الدوائية للمجموعة الثالثة من ادوية لانظامية القلب .

الدواء	التوافر الحيوي عن طريق الفم	بداية الفعل	ذروة الفعل	فترة المفعول	عمر النصف البلازمي	طريقة الأيض الرئيسي	طريقة الطرح الرئيسي	التركيز العلاجي
بريتيليم Bretylium	لا يستخدم	10-5	9-6 ساعات	24-6 ساعة	8-7 ساعات	لايتأيض	الكلى (غير مؤيض)	2.5-0.5 مايكروغرام/مل
اميودارون Amiodarone	% 65-35	3-2 يوم ولغاية 3-2 اشهر	7-3 ساعات بعد الاعطاء الوريدي	مختلف - اسابيع - اشهر	10-2 ايام واطول في الاستخدام المزمن	الكبد مؤيضات	الصفراء	2-0.5 مايكروغرام/مل
دوفيتلايد dofetilide	اكثر من 90 %	0.5 ساعة	23 ساعة	10-8 ساعات	10-7 ساعات	الكبد	الكلى 80% غير مؤيض و 20% مؤيضات	غير محدد



ايسمولول اسيبيوتولول بروبرانولول

اميودارون دوفيتلايد بريتيليم سوتولول

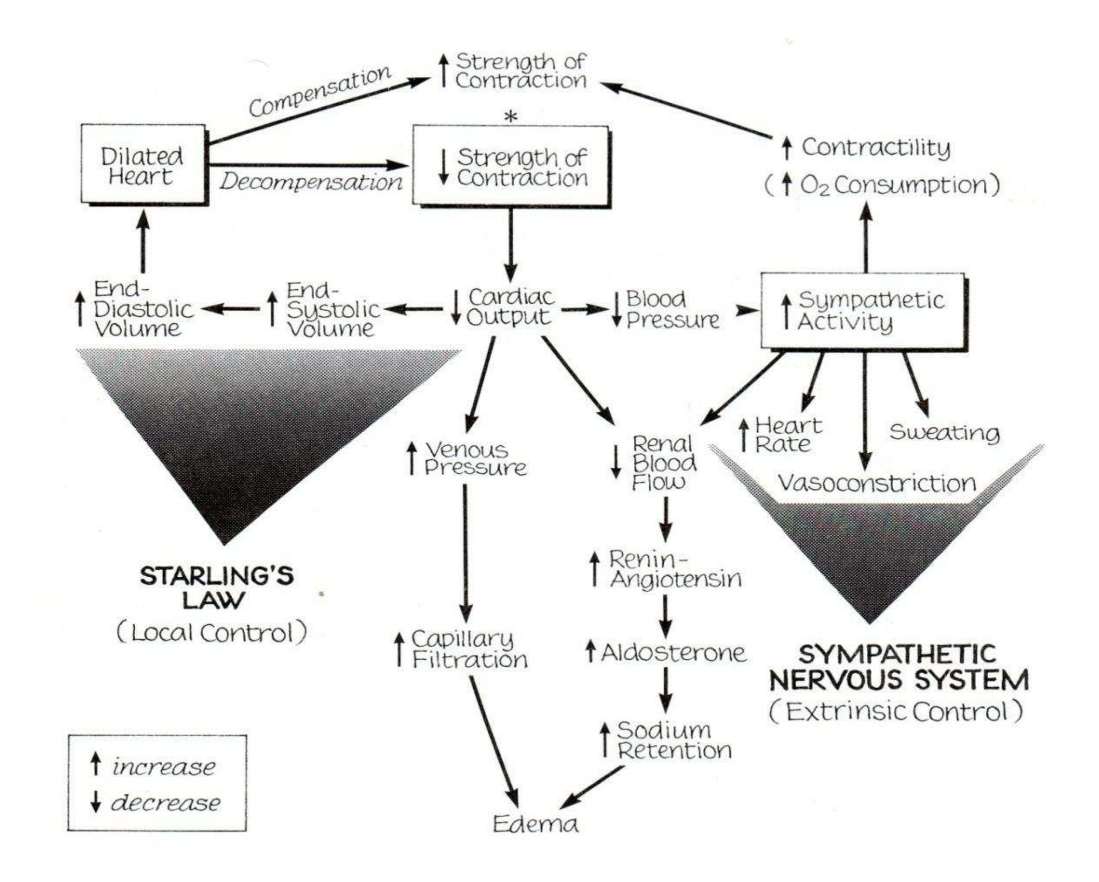
جدول رقم 35: التأثيرات والاعراض الجانبية لغالقات اقنية الكالسيوم .

دلتيازيم	نفيدبين	فيراباميل	الاعراض الجانبية
0	+	0	تسارع القلب
+	0	+	ابطاء القلب
++	0	+++	اقلال توصيل العقدة الجيبية الاذينية AV-nod conduction
+	0	++	الانتروبي السالب (-ve) inotropy
0/+	+++	+	توسع وعائي (استسقاء،انخفاض الضغط،الصداع،احمرار الوجه)
+	0/+	++	امساك ، غثيان

. تعني لايؤثر

Treatment of heart failure علاج عجز القلب

ان السبب الأساسي لعجز القلب هو قلة قوة تقلص العضل القلبي ، وان قلة قوة تقلص القلب تؤدي الى قلة النتاج القلبي وان ذلك يؤدي الى قلة تجهيز الكلى بالدم وارتفاع الضغط الوريدي venous pressuer . حيث يؤدي قلة تجهيز الكلى بالدم الى تحفيز نظام الرنين انجيوتنسين وزيادة افراز الالدستيرون وزيادة ارتداد الماء والملاح , كما ان زيادة الضغط الوريدي يؤدي الى زيادة الارتشاح الشعيري وان كل من ارتداد الماء والأملاح وزيادة الارتشاح الشعيري تؤدي الى حصول الاستسقاء edema ، كما ان قلة النتاج القلبي تؤدي الى زيادة الفعالية الادرينالية للجهاز العصبي الودي محدثة انقباض وعائي وزيادة سرعة القلب . انظر الشكل (20) تسلسل الاحداث في حال عجز القلب



شكل رقم 20:   تسلسل الاحداث في حال عجز القلب

الادوية المستخدمة لعلاج عجز القلب

1-   مثبطات نظام الرنين – انجيوتنسين inhibitors of rennin-angioensin system

ان عجز القلب يؤدي الى تحفيز نظام الرنين انجيوتنسين عبر آليتين الأولى:هي زيادة إفراز الرنين من خلال Juxta glomerular area الذي يحصل استجابة الى قلة التجهيز الدموي للكلى نتيجة انخفاض التقلص القلبي ونتاج القلب . والثانية : تحفيز افراز الرنين بالتحفيز الودي sympathetic . ان تحفيز هذا النظام يؤدي الى إنتاج الانجيوستين II الذي يعتبر قابضاً شديداً للأوعية الدموية كما انه يحفز إفراز الالدستيرون الذي يؤدي الى ارتداد الماء والأملاح مؤدياً الى زيادة العبأ ماقبل التقلص preload .

أ-   تستخدم الأدوية المثبطة لأنزيم تحويل الانجيوتنسين angiotensin-converting enzyme لهذا الغرض , ان هذه الأدوية تغلق فعل الأنزيم الذي يحول الانجيوتنسين I الى الانجيوتنسين II . كما انها تقلل سرعة تثبيط البرديكاينينات bradykinin لذا فأنها تحدث ارتخاء في العضل الوعائي بمنعها تكون الانجيوتنسين II وكذلك بإدامة الفعل الموسع للأدوية للبرديكاينينات . كما ان الأدوية المثبطة لتحويل الانجيوتنسين I الى انجيوتنسين II ايضاً تقلل افراز الألدستيرون مؤدية الى زيادة طرح الماء والأملاح.

وبهذه الآليات فأن مثبطات تحول الانجيوتنسين I الى انجيوتنسين II تزيد من الضخ القلبي وتقلل الراجع الوريدي . وبذا فأنها تمنع التحفيز الودي الناجم عن قلة الضخ القلبي .

ب- الأدوية الفعالة لمستقبلات الانجيوتنسين

ان كفائة غالقات مستقبلات الانجيوتنسين اقل من كفائة الأدوية المثبطة لتحول الانجيوتنسين I الى اجيوتنسين II , ان غالقات مستقبلات الانجيوتنسين تستخدم في علاج ارتفاع ضغط الدم ولها فعالية جيدة غير ان استخدامها في علاج عجز القلب يقتصر على المرضى الذين يظهر لديهم سعال شديد مع استخدام مثبطات تحول الانجيوتنسين I ، يعتبر اللوسارتان ممثلاً لهذه المجموعة losartan .

2- كلوكسيدات الديجيتالس او الكلوكسيدات القلبية digitalis glycosides

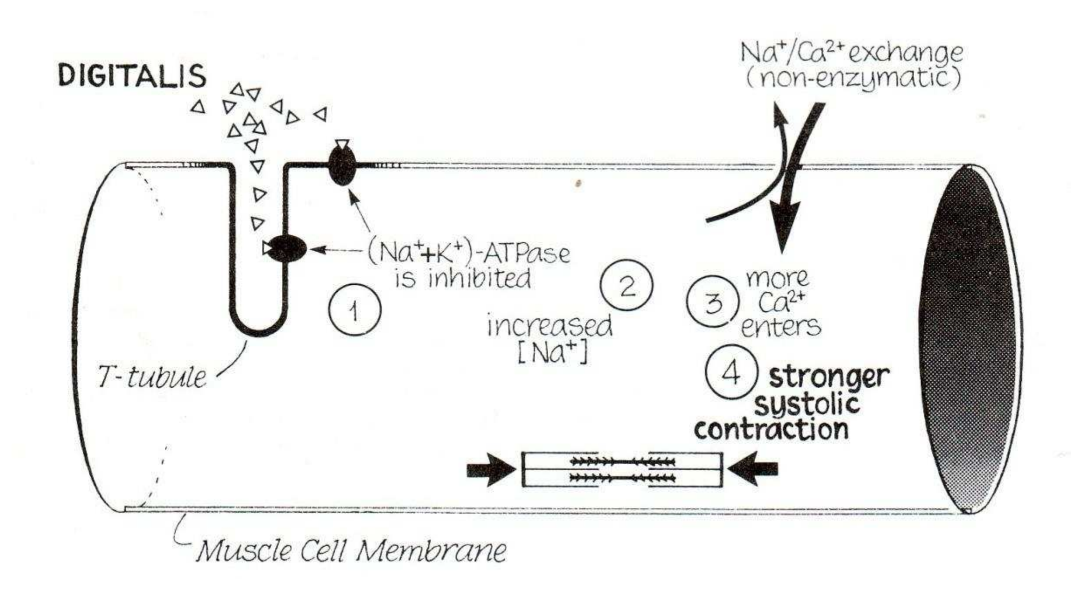
كانت التأثيرات الدوائية لنقيع أوراق نبات قفاز الثعلب قد لوحظت من قبل William withering في بداية القرن العشرين وقد أشير الى فعاليتها في عجز القلب من قبل Cushney and Mackenzie .

تستخلص الكلوكوسيدات القلبيه من أوراق نبات قفاز الثعلب (Digitailis purpurea) fox glove ويتشابهون في التركيب الكيمياوي , حيث انهم يتكونون من نواة ستيرويدية steroid nucleus تحوي على سكر في الموقع C_3 وحلقة لاكتون خماسية او سداسية في الموقع C_{17} . ان نواة الستيرويد وحلقة اللاكتون معاً يطلق عليهما جينين Genin او اكلايكون Aglycone . وهذا الاكلايكون هو الذي يمتلك الخصائص المقوية للقلب , على اي حال ، ان التفاوت فيما بينهم في الامتصاص وبداية الفعل وفترة المفعول يعود للجزء السكري من جزيئة الدواء .

تأثير الديجيتالس على القلب :-

- الديجيتالس يثبط مضخة Na^+-K^+ATase مؤدياً الى زيادة الصوديوم داخل الخلية العضلية حيث ستخرج بالتبادل مع الكالسيوم Na^+-Ca^{+2}-exchange الامر الذي سيزيد منسوب الكالسيوم في الخلية العضلية والذي سيؤدي الى زيادة قوة التقلص القلبي من خلال عمله كأيون مزاوج للتهيج – التقلص excitaon contraction coupling ion . ان زيادة التقلص القلبي يؤدي الى اقلال الراجع الوريدي او العبأ ماقبل التقلص . كما ان من نتائج تحسين الضغط القلبي انه يقلل النشاط الودي sympathetic ومن ثم المقاومة المحيطية . وفضلاً من ان هذه التاثيرات تؤدي الى اقلال سرعة القلب فأن اثباط او اقلال نشاط العصب التائه vagus يؤدي الى خفض سرعة القلب ايضاً وان مجمل ذلك يؤدي الى اقلال الحاجة الى الأوكسجين (شكل رقم 21) .

- كما ان الديجيتالس يقصر فترة العصيان refractory period في العضل القلبي في الأذين والبطين لكنه يزيد فترة العصيان المطلق ويقلل سرعة التوصيل في ألياف بركنجي . لذا فأنه يستخدم لعلاج بعض حالات لانظامية القلب للسيطرة على سرعة البطين عند الارتجاف الأذيني atrial fibrillation والرفرفة الاذينية flutter . وفي التراكيز السامة فأن الديجوكسين يحدث ضربات بطينية هاجرة ectopic والتي ربما تؤدي الى تسارع وارتجاف بطيني tachycaria and fibrillation حيث تعالج بالليدوكايين او الفينيتوين .



شكل رقم 21: آلية عمل الديجيتالس

- تأثيرالديجيتالس على الاوعية الدموية : لوحظ ان الديجيتالس يؤدي الى زيادة المقاومة المحيطية قليلاً في الأشخاص الطبيعيين اما في مرضى عجز القلب فأن المقاومة المحيطية تقل قليلاً لان الديجيتالس يقلل الفعل الودي sympathetic . لوحظ ان ليس للديجيتالس تأثيراً كبيراً على ضغط الدم او على الجريان الدموي في الشرايين التاجية عند إعطائه بالجرع العلاجية لذا فمن الممكن استخدامه في مرضى ارتفاع الضغط ومرضى عدم الكفاية التاجية .

- تأثير الديجيتالس على الكلى : يلاحظ ان الديجيتالس يؤدي الى زيادة الإدرار نتيجة زيادة النتاج القلبي والتغذية الدموية للكلى في مرضى عجز القلب وليس له مثل هذا التأثير في الأشخاص الطبيعيين .

- تأثير الديجيتالس على الجهاز العصبي : للديجيتالس تأثيرات على الجهاز العصبي في الجرع العلاجية ولكن في الجرع العالية يؤدي الى تحفيز منطقة قداح المتقبل الكيمياوي CTZ محدثاً الغثيان والقيء , والجرع العالية تحدث تحفيز ودي مركزي واختلاطات ذهنية واضطرابات الرؤية .

الحركة الدوائية لقلويدات الديجيتالس : الديجيتوكسين digitoxin اكثر ذوباناً في الدهون اما الديجوكسين digoxin فهو نسبياً اكثر قطبية حجمه التوزيع الظاهري للكلوكوسيدات القلبية كبيراً وتتركز في القلب ,

العضلات الهيكلية , الكبد , والكلي . خصائص الحركية الدوائية تظهر في جدول (36) الديجيتوكسين يتأيض بشكل رئيسي في الكبد . الديجوكسين فيطرح بشكل رئيسي غير متأيض عن طريق الكلى . سرعة طرحهما متغيرة وتتناسب مع تصفية الكرياتين . عمر النصف يزداد في المرضى الكبار في السن والذين يعانون من عدم الكفاية الكلوية , ويتطلب انقاص الجرعة في مرضى العجز الكلوي .

جدول رقم 36: خصائص الكلوكوسيدات القلبيه

المعايير	ديجيتوكسينdigitoxin	ديجوكسينdigoxin
الامتصاص عن طريق الفم	90-100%	60-80%
نسبة الارتباط ببروتينات البلازما	95%	25%
بداية الفعل	30-120 دقيقة	15-30 دقيقة
ذروة الفعل	6-12 ساعة	2-5 ساعة
فترة المفعول	2-3 اسابيع	2-6 ايام
عمر النصف البلازمي	5-7 ايام	40 ساعة
التركيز العلاجي	15-30 نانوغرام/ مل	0,8-2 نانوغرام/ مل
التركيز السام	اكثر من 35 نانوغرام / مل	اكثر من 2,5 نانوغرام / مل
قوة الفعل	قليل	قليل
جرعة المحافظة اليومية maintenance	0,05-0,2 ملغم	0,125-0,5 ملغم
طريقة الازالة للدواء	الايض الكبدي (طريق متغلب)	الطرح عن طريق الكلى (طريق متغلب)
طريقة الاعطاء	الفم	الفم والوريد
الاستخدام العام	المحافظة على التأثير maintenance	علاج عجز القلب وعلاج طوارئ emergency

المستحضرات : ديجوكسين : حبوب 0,25 ملغم , شراب اطفال 0,05 ملغم / مل ,حقن 0,5 ملغم / 2مل .
ديجيتوكسين : حبوب 0,1 ملغم .

الأعراض الجانبية :

سمية الديجيتالس عالية, وهامش الأمان ضعيف (الدليل العلاجي 1,5 - 3) وحوالي 25% من المعالجين به يظهرون واحد او أكثر من الأعراض الجانبية ومنها :-

- غير القلبية : فقدان الشهية , الغثيان القيء , الم البطن والتي تحصل بسبب التخرش المعدي , انقباض الأوعية المساريقية وتحفيز قداح المستقبل الكيمياوي CTZ والقئ , كما يحصل التعب وعدم الرغبة في العمل وصداع والتداخل الذهني وعدم الارتياح وبهر التنفس وفقدان التركيز واضطرابات الرؤية (طغيان اللون الأصفر) وقد يحصل الإسهال أحيانا .

- القلبية : يشار الى ان كل انواع لانظامية القلب ربما تحصل مع العلاج بالديجيتالس , تتراوح من اقلال او غلق التوصيل في العقدة الاذنينية البطينية الى تسارع فوق البطين الانتيابي وازالة الاستقطاب غير الناضج للبطين , ارتجاف بطيني و اخيراً غلق قلبي heart block .

العوامل التي تزيد من سمية الديجيتالس :-

- اضطراب توازن الشوارد : ان نقص البوتاسيوم في الدم يزيد من احتمالية حدوث وخطورة لانظامية القلب . ان هذه الحالة قد تحدث مع استخدام المررات مثل مدررات العروة والثيازايد وبالامكان منعها باستخدام الأدوية المقتصدة بالبوتاسيوم potassium sparing مثل السبايرونولاكتون او اعطاء البوتاسيوم للمريض . كما ان نقص البوتاسيوم او زيادة الكالسيوم تزيد من سمية الديجيتالس .
- الأدوية والأمراض :- إعطاء الديجيتالس مع أدوية أخرى مثل الكونيدين , الفيراباميل والاميودارون بعضها تؤدي الى ازاحة الديجيتالس من ارتباطه ببروتينات البلازما مما يؤدي الى ارتفاع تركيزه في الدم كما ان بعض الادوية تنافس الدجوكسين على الطرح عن طريق الكلى . المدررات التي تزيد من طرح البوتاسيوم والستيرويدات القشرية كما ان نقص الدرقية وأمراض الرئة والفشل الكلوي تزيد من سمية الديجيتالس .

3- المدررات diuretics

من النادر ان يتم التحدث عن عجز القلب دون التطرق الى استخدام المدررات التي تعمل على :

- اقلال العبأ قبل التقلص القلبي preload وتقلل حجم الدورة الدموية .
- تزيل الاستسقاءات المحيطية والاحتقان والاستسقاء الرئوي .

وتعد مدررات العروة من ادوية الخط الأدوية في علاج عجز القلب (الفروسمايد والبميتنايد) ، ومن ثم من الممكن إقلال جرعها او استبدالها باليثازايد (ينظر الى المدررات في فصل الجهاز البولي) .

4- مرخيات الأوعية الدموية :- تستخدم مرخيات الأوعية الدموية وريدياً لعلاج الحالات الحادة من عجز القلب مثل الحالات التي تتسبب عن احتشاء العضل القلبي او الصدمة القلبية . كما تستخدم عن طريق الفم للعلاج الطويل لعجز القلب ألاحتقاني المزمن ومن المرخيات ما يقلل العبأ قبل التقلص القلبي مثل النايتريت حيث ان الكلسرين نايتريت بالتسرب الوريدي تستخدم لعلاج عجز الجانب الايسر الحاد . ومنها ما يقلل العبأ بعد التقلص مثل الهايدرلازين hydralazine ومنها ما يقلل الاثنين معاً مثل مثبطات انزيم تحول الانجيوتنسين I الى انجيوتنسين II ولوسارتان losartan وبرازوسين prazosin التي تعطى عن طريق الفم ونايتروبروسايد صوديوم عن طريق الوريد .

5- **غالقات مستقبلات بيتا الادرينالية** :- ان فائدة غالقات بيتا في مرضى عجز القلب متأتية عن قدرتها لمنع التأثيرات الناجمة عن تحفيز الجانب الودي من الجهاز العصبي الذاتي المرافقة لعجز القلب مؤدية الى تحسين كفائة البطين واثباط تحرر الرنين . تستخدم اثنين من غالقات مستقبلات بيتا لهذا الغرض وهي كارفيدايلول carvedilol وميتوبرولول metoprolol . كارنيدايلول دواء غير خصوصي او انتقائي ويغلق كل من مستقبلات بيتا والفا غير ان ميتوبرولول هو غالق لمستقبلات بيتا1 . ان مرضى عجز القلب مع ارتفاع الضغط اكثر استفادة من استخدام غالقات بيتا . غير ان هذه الادوية لا تفضل في الحالات الحادة (ينظر الى غالقات بيتا في فصل الجهاز العصبي الذاتي) .

6- سبايرونولاكتون spironolactone

عودة الى الحيثيات الامراضية لمرضى عجز القلب فأن هؤلاء المرضى يحصل لديهم ارتفاع مستوى الألدوستيرون اثر تحفيز الانجيوتنسين II , فضلاً عن اثباط التصفية الكبدية لبعض الهرمونات . ان السبايرونولاكتون هو مضاد مباشر للألدوستيرون لذا فأنه يمنع ارتداد السوائل والأملاح كما انه يمنع حصول نقص البوتاسيوم (ينظر المدررات) وعند إعطاء السبايرونولاكتون لا يعطى المريض البوتاسيوم كما يجب مقايسة مستوى البوتاسيوم في الدم لتفادي حصول اضطرابات خطيرة في نظم القلب . يعتقد البعض الى ان السبايرونولاكتون له فعل مباشر على القلب من خلال وجود مستقبلاته في العضل القلب .

7- الأدوية الرافعة لمنسوب الادنوسين أحادي الفوسفات الحلقي CAMP شادات مستقبلات بيتا ومثبطات أنزيم الفوسفوداي استيريز :

ان الأدوية التي ترفع منسوب الادنوسين أحادي الفوسفات الحلقي cAMP في العضل القلبي تزيد تقليص القلب بشكل سريع . حيث ان إعطاء الأدوية الشادة لمستقبلات بيتا B-agonist مثل الدوبيوتامين dobutamine الذي يزيد cAMP ويتنشط البروتين كاينيز protein kinase حيث انه يفسفر أقنية الكالسيوم البطيئة slow calcium channels مؤدياً الى زيادة دخول الكالسيوم وزيادة قوة تقلص العضل القلبي , لذا فأن الدبيوتامين يعطى وريدياً في الحالات الحادة . كما ان امرينون amrinone يثبط أنزيم فوسفوداي استير phosphodiesterase ويزيد من منسوب cAMP مؤدياً الى زيادة دخول الكالسيوم وزيادة قوة تقلص العضل القلبي , ويعطى هذا الدواء لفترة قصيرة عن طريق الوريد لبعض الحالات الحادة من عجز القلب .

علاج ارتفاع ضغط الدم Treatment of Hypertension

ان ضغط الدم يتم التحكم به من خلال عدة آليات تحكمية تشترك بها عدة اجهزة تؤدي علاقات متبادلة ، ومن الممكن تقسيم هذه الاليات الى ثلاث اليات :-

- اليات التحكم السريع في الضغط (خلال ثوان او دقائق)

وتمثل هذه الاليات منعكسات عصبية تولد استجابات سريعة ومنها آلية المستقبلات الضغطية baroreceptors , والمستقبلات الكيمياوية chemoreceptors , وآلية اختناق او اقفار الجهاز العصبي المركزي CNS ischemia , وآليات مستقبلات الضغط بالتغذية الراجعة .

وتستجيب هذه الآليات لتصحيح ضغط الدم خلال ثوان فأذا ما انخفض الضغط فأن هذه الآليات تتعاون لتضييق الاوعية الدموية لتزيد تحول الدم الى القلب كما تزيد من سرعة القلب وتقلصه ليجهز قدرة ضغطية اعلى , كما يقل الترشيح الكلوي , وتعمل العكس في حالة ارتفاع ضغط الدم .

- آليات التحكم المتوسط في الضغط (دقائق – ساعات)

وتنشط هذه الآليات خلال 30 دقيقة ومن الممكن ان تدوم لأيام ومن هذه الآليات , آلية نظام الرنين انجيوتنسين المضيقة للاوعية الدموية والتي تزيد في طرح السوائل والاملاح , آلية ارتخاء الاجهاد في الاوعية , آلية تحرك السوائل من خلال جدران الشعيرات الدموية من جهاز الدوران الى الخارج ومن الخارج الى جهاز الدوران .

- آليات التحكم الطويلة الأمد في الضغط

وتلعب هذا الدور الكلى التي تمثل السيطرة طويلة الأمد على الضغط وتظهر الأستجابة بعد بضع ساعات وتتم السيطرة من خلال التحكم بطرح السوائل والأملاح للحفاظ على ضغط الدم بحالته السوية .

ان ضغط الدم يعتمد على

1- المقاومة المحيطية الكلية للاوعية TPR.
2- الضخ القلبي cardiac out put .
3- حجم وكثافة الدورة الدموية volume and viscosity .

وغالباً ما يتأثر ضغط الدم بالمقاومة المحيطية والضخ القلبي حيث يرمز لضغط الدم بمعادلة مبسطة

ضغط الدم = المقاومة المحيطية × الضخ القلبي (BP= CO × TPR)

ولكن المقاومة المحيطية تعتبر العامل الاكثر تأثيراً حيث ان ازدياد المقاومة المحيطية يؤدي الى ارتفاع الضغط مع ان سرعة القلب والضخ القلبي غير مرتفعة كثيراً . ويصنف ارتفاع ضغط الدم الى ارتفاع الضغط الخفيف mild حينما يكون الضغط الانبساطي 90-99 ملم زئبق او الضغط الانقباضي 140-159 , وارتفاع الضغط المتوسط intermediate حينما يكون الضغط الانبساطي 100-109 ملم زئبق او الضغط الانقباضي 160-179 ملم زئبق , وارتفاع الضغط الشديد او الخطير sever حينما يكون الضغط الانبساطي 110 فأكثر او الضغط الانقباضي 180 فأكثر . وتعتبر الكثير من المدارس الطبية ان ضغط الدم يصبح بحاجة الى علاج اذا كان الضغط الانبساطي اكثر من 90 او الضغط الانقباضي اكثر من 140 ملم زئبق .

الادوية التي تستخدم في علاج ارتفاع ضغط الدم

المدررات diuretics

توصف المدررات اليوم كجزء من الخط الاول في علاج ارتفاع ضغط الدم . ان آلية عملها تتم من خلال زيادة طرح الماء والأملاح التي تؤدي الى اقلال حجم الدورة الدموية ومن ثم النتاج القلبي cardiac output , كما انها تثبط المنعكسات القلبية الوعائية cardiovascular reflexes . تستخدم الثيازايد ومدررات العروة loop diuretics في علاج ضغط الدم , وتضاف الادوية المقتصدة بالبوتاسيوم potasium sparing diuretics لمنع حصول نقص البوتاسيوم ، الثيازايد اكثر المدررات استخداماً في علاج ارتفاع ضغط الدم . انها بداية تزيد طرح الماء والاملاح وتخفض حجم الدورة الدموية وتقلل النتاج القلبي ولكن مع الاستخدام

المطول لوحظ ان حجم الدورة الدموية يعود الى الحالة الطبيعية وان فعلها المخفض للضغط ينجم عن اقلالها للمقاومة المحيطية ، يضاف لها الادوية او المدررات المقتصدة بالبوتاسيوم لمنع حصول نقص البوتاسيوم . تستخدم الثيازايد بمفردها لعلاج ارتفاع الضغط الخفيف mild ولكن تستخدم مع بقية خافضات ضغط الدم مثل الأدوية الغالقة لمستقبلات بيتا الادرينالية والأدوية المثبطة لتحول الانجيوتنسين I الى انجيوتنسين II . وتفضل الثيازايد في علاج المرضى السود والمرضى الكبار السن . والثيازايد غير فعالة في مرضى عدم الكفاية الكلوية حيث يتطلب استخدام مدررات العروة التي تتسم بالفعالية حتى في مرضى ضعف الوظائف الكلوية هذه المدررات تقلل المقاومة الوعائية الكلوية renal vascular resistance وتزيد الجريان الدموي الكلوي . (ينظر فصل المدررات لمعلومات إضافية بصدد دواعي الاستعمال والحركية الدوائية والأعراض الجانبية) .

الأدوية الغالقة لمستقبلات بيتا الادرينالية

غالقات مستقبلات بيتا هي أدوية تغلق أفعال الكتيكولمينات عبر مستقبلات بيتا وقد تم التطرق إليها في أدوية الذبحة الصدرية وأدوية لا نظامية القلب وأدوية عجز القلب كما تم مناقشتها بتفصيل أكثر في الجزء الودي من الجهاز العصبي الذاتي . إن هذه الأدوية تستخدم أيضا في علاج ارتفاع ضغط الدم . يعتقد ان آلية عملها تتضمن اثباطها تحرر الرنين وما يعقب ذلك من اثباط نظام الرنين – انجيوتنسين – الدستيرون . كما أنها تغلق مستقبلات بيتا في القلب لذا فأن التأثير الواضح لهذه الأدوية أنها تخفض سرعة القلب والنتاج القلبي. ويشار الى أنها في بداية استخدامها لا تخفض الضغط كثيراً إذ أن سرعة القلب والنتاج القلبي تنخفض ولكن تزداد المقاومة المحيطية انعكاسياً ولكن مع الاستمرار في استخدامها تنخفض المقاومة المحيطية ويصبح مقدار الانخفاض في الضغط مرتبطاً بانخفاض المقاومة أكثر من ارتباطه بانخفاض سرعة القلب .
يشار الى ان غالقات بيتا أكثر فعالية في المرضى البيض مقارنة بالمرضى السود وفي الشباب مقارنة بكبار السن . كما ينبغي عدم استخدامها في مرضى الانسداد الرئوي المزمن COPD و عجز القلب الاحتقاني المزمن وبعض أمراض الأوعية الدموية في كبار السن ومرضى السكري . غير أنها مفيدة في علاج ضغط الدم المقترن بأمراض تسارع فوق بطيني أو احتشاء العضل القلبي أو الذبحة الصدرية أو الشقيقة .
يفضل استخدام الأدوية التي تتمتع بخصوصية الفعل على مستقبلات بيتا 1 لتفادي الكثير من الأعراض الجانبية (ينظر الى خصائصها الحركية ودواعي استخدامها وأعراضها الجانبية في الجهاز العصبي الودي وأدوية الذبحة الصدرية ولا نظامية القلب) .

غالقات أقنية الكالسيوم calcium channel blockers

وهذه الأدوية تمثل الخط الثاني من العلاج حيث تفضل حينما لا تكون أدوية الخط الأول فعالة, كما أنها تفضل في مرضى ارتفاع ضغط الدم الذين يعانون من الربو و الأمراض الوعائية الطرفية و الذبحة الصدرية و مرض

السكري . ولان هذه الأدوية تزيد من طرق الصوديوم فغالباً لا تقتضي الحاجة استخدام المدررات معها وينصح بتفادي الجرع العالية من غالقات أقنية الكالسيوم قصيرة المفعول لزيادتها لخطر احتشاء العضلة القلبية

تصنف هذه الادوية الى ثلاث مجاميع :-

المجموعة الاولى : هي مجموعة داي فنيل ألكيل أمين diphenylalkyl amine وتضم الفيراباميل verapamil الذي يمتلك تأثيراً على القلب والاوعية الدموية ويستخدم لعلاج الذبحة الصدرية وتسارع مافوق البطين supraventricular والشقيقة .

المجموعة الثانية : هي مجموعة بنزوثايازبين benzothiazepines وتضم الدلتيازيم diltiazem وهو مثل الفيراباميل له تأثيراً على القلب والاوعية الدموية غير ان له تأثير اينوتروبي سالب اقل من الفيرباميل .

المجموعة الثالثة : هي مجموعة داي هايدروبايردين dihdropyridines وتضم أدوية الجيل الاول : نايفدبين nifedipine وادوية الجيل الثاني : الاملودبين amlodipine , فيلودبين felodipine , ازرادبين isradipine , نايكاردبين nicardipine , ونيسولدبين nisoldine , حيث تتميز كل مجموعة الداي هايدروبايردين بأن لها ألفه وتأثير أكبر على أقنية الكالسيوم في الاوعية الدموية مقارنة بتلك التي في القلب . لذا فأنها تستخدم في علاج ارتفاع ضغط الدم , كما ان الاملودبين والنايكاردبين تتميز انها لاتتداخل مع ادوية القلب الاخرى مثل الديجوكسين والوارفرين حيث قد يتطلب العلاج استخدامهم معاً .

للاطلاع على آلية الارتخاء العضلي للعضل الاملس للاوعية الدموية الذي تحدثه غالقات أقنية الكالسيوم والحركية الدوائية والاعراض الجانبية لهذه المجموعة من الادوية (ينظر علاجات عجز القلب , الذبحة الصدرية , ادوية لا نظامية القلب) .

فيراباميل   دلتيازيم   نايفدبين

املودبين   فيلودبين   ازرادبين

نيسولدبين نايكاردبين

الادوية المثبطة لتحول الانجيوتنسين I الى انجوتنسين II

تستخدم هذه المجموعة حينما تفشل ادوية الخيار الاول (غالقات مستقبلات بيتا والمدررات) في اعادة الضغط الى الحالة السوية ويشار الى ان هذه المجموعة مع غالقات مستقبلات بيتا الادرينالية تفضل في المرضى البيض والشباب وحينما تستخدم مع المدررات يتساوي فعلها في البيض والسود . لقد تم التطرق الى هذه المجموعة في فصل علاج عجز القلب . ان تثبيط تحول الانجيوتنسين I الى انجيوتنسين II يؤدي الى اثباط التقلص الوعائي المحدث بالانجيوتنسين II كما يؤدي الى اثباط تحفيز الالدوسترون واعادة امتصاص السوائل والاملاح (ينظر علاجات عجز القلب لمزيد من المعلومات) .

الاعراض الجانبية الشائعة : تتضمن السعال الجاف, الطفح الجلدي , تغير طعم الفم , انخفاض الضغط . يعتقد ان السعال الجاف الذي يحصل في 10% من المرضى ينجم عن زيادة مستوى البراديكاينينات bradykinin في الشعب الرئوية , ويؤدي زيادة البراديكاينيات الى حصول استسقاء , قد تحدث هذه الادوية اغمائه الجرعة الاولى ويفضل ان تعطى الجرعة الاولى في عيادة الطبيب مع المراقبة . كما يجب عدم اعطائها للحوامل لسميتها على الجنين .

- **الادوية الغالقة لمستقبل الانجيوتنسين II Angiotensin II- receptor blockers**

وهي ادوية بديلة للادوية المثبطة لتحول الانجيوتنسين I الى انجيوتنسين II . وتتكون من مجموعة من الادوية يمثلهم دواء اللوسارتان losartan . فعاليتهم الدوائية مشابهة للادوية المثبطة لتحول الانجيوتنسيين I الى انجيوتنسين II ، حيث يحدثون ارتخاء وعائي ويغلقون افراز الالدوستيرون ويخفضون ضغط الدم بهذه الآلية. ولانهم يقللون تأثيرات مرض السكري على الكلية فأنهم يفضلون في علاج ارتفاع ضغط الدم لدى مرضى السكري ، لهم نفس الاعراض الجانبية لمثبطات تحول الانجيوتنسين I ، غير ان السعال الجاف والاستسقاء اقل حدوثاً بكثير . كما ان لهم سمية على الجنين (نوقشت هذه المجموعة في فصول اخرى في ادوية القلب والاوعية الدموية).

- **المجموعة الغالقة لمستقبلات بيتا والفا : α and β blockers**

وتضم هذه المجموعة لابيتالول labetalol والذي يتميز بتأثيرات غالقة لمستقبلات بيتا والفا , انه يقلل المقاومة المحيطية اسرع من غالقات بيتا الانتقائية , في العلاج الطويل الأمد تكون فعاليته مشابهة لليفادوبا. يستخدم فمياً في حالات ارتفاع الضغط المتوسط والعالي الشدة التي لا تستجيب لغالقات مستقبلات بيتا . يعطى الدواء وريدياً للحالات التي تتطلب خفض ضغط الدم سريعاً . الدواء يتميز بالاعراض الجانبية لكل من غالقات مستقبلات بيتا وغالقات مستقبلات ألفا .

كما تضم هذه المجموعة دواء كارفيدايلول carvedilol وهو غالق لمستقبلات بيتا غير انتقائي لكنه غالق انتقائي لمستقبلات الفا 1. يحدث ارتخاءا وعائياً كما انه يعمل كمضاد للاكسدة , نازحاً للجذور الحرة . يستخدم الدواء في علاج ارتفاع ضغط الدم وعجز القلب الاحتقاني .اعراضه الجانبية تشمل الاعراض الجانبية لغالقات مستقبلات ألفا وغالقات مستقبلات بيتا (ينظر الجزء الودي من الجهاز العصبي الذاتي لمعلومات اضافيه) .

كارفيدايلول

- **المجموعة الغالقة لمستقبلات ألفا α – blockers**
- **برازوسين prazocin**

ان هذه مجموعة الادويه الغالقة لمستقبلات ألفا توسع الاوردة والشرايين مؤدية الى اقلال المقاومة المحيطية واقلال ضغط الدم يصاحبها تحفيز قلبي انعكاسي قليل وزيادة في افراز الرنين في العلاج الطويل الامد . الدواء يحدث انخفاض ضغط بتحول الوضع postural وقد تخور القوى مع الجرعة الاولى لذا ينصح باعطاء جرعة قليلة (0,5 ملغم) في الليل تزاد تدريجياً حتى الوصول الى الاستجابة المطلوبة ، بعد الاعطاء الفمي فأن ذروة التأثير على ضغط الدم تحصل بعد 4- 5 ساعات ويستمر التاثير لمدة 12 ساعة تقريباً . عمر النصف البلازمي 3 ساعات . يحضر الدواء على شكل حبوب تحوي 1,2 و 2,5 و 5 ملغم من الدواء .

الدواء يتم تحمله بسهولة ، يحدث انخفاض ضغط تبدل الوضع , الدوار , جفاف الفم , الضعف , الخفقان , اضطراب الرؤية , انسداد الانف , الطفح الجلدي , صعوبة القذف في الذكور ويعد الدواء خافض ضغط معتدل التأثير , لايستخدم كدواء خط اول فقد يحدث عجز القلب الاحتقاني كما ان التحمل للدواء يحصل تدريجياً وربما يضاف الى المدررات او الادوية الغالقة لمستقبلات بيتا , كما يعتبر تيرازوسين ternzosin و دوكسازوسين doxazosin غالقات لمستقبلات الفا طويلة المفعول بخصائص مشابهة للبرازوسين من الممكن اعطائهما مرة واحدة يومياً (ينظر الجزء الودي من الجهاز العصبي لمعلومات أكثر) .

دوكسازوسين تيرازوسين برازوسين

الادوية الغالقة للاعصاب الودية (الأدرينالية)

الادوية الغالقة للأعصاب الودية تستخدم كخافضات للضغط ذلك لانها تمنع تحرر النورادرينالين من الليف العصبي ما بعد العقدة العصبية postganglionic . لذا يقل انقباض الاوعية الدموية المحدث بالنورادرينالين وتنخفض المقاومة المحيطية فيقل ضغط الدم .

- الكوانيثدين Guanethidine

وهو دواء فعال في علاج ارتفاع ضغط الدم المتوسط الشدة والشديد . يحدث فعله على الاعصاب الودية حيث يدخل الليف العصبي بواسطة النقل الفعال للأمينات active amine transport وهذا نفس نظام النقل الذي يدخل به النورابنفرين مما يؤدي الى ازاحة النورابنفرين من الخزن في الحويصلات , ويثبط اقتران النبضات العصبية بتحرر الناقل العصبي , كما انه يمنع اعادة اخذ النورادرينالين من قبل المحاور العصبية .

عادة يستخدم عن طريق الفم , امتصاصه عن طريق الجهاز الهضمي متغاير variable , عمر النصف البلازمي له 5 ايام , وحوالي7/1 من الجرعة تزال/يوم . وان الازالة البطيئة له تؤدي الى تراكمه واطالة فعله. يحدث معه انخفاض الضغط تبدل الوضع pastural والاسهال ويحدث ارتداد السوائل والاملاح ربما يحدث الاستسقاء وعجز القلب الاحتقاني في بعض الحالات , يثبط قذف المني .

كوانيثدين

الادوية الادرينالية العملة مركزياً centrally acting adrenergic drugs

الكلوندين clonidine

وهو مشتق اميدازولي شاد جزئي partial agonist له ألفه شديدة لمستقبلات الفا 2 الادرينالية خصوصاً الفا2 – أ (α 2A) . التي توجد في المركز المحرك الوعائي vasomotor center وان ارتباطه بهذا المستقبل يؤدي الى اقلال التحفيز الودي مؤدياً الى انخفاض ضغط الدم وتباطئ القلب .

كلوندين

وعموماً ان حقن الكلوندين وريدياً يؤدي ابتداءاً الى ارتفاع وقتي في ضغط الدم نتيجة تنشيط مستقبلات الفا 2-ب (α2B) مابعد الاشتباك العصبي في الجهاز العصبي الذاتي المقلصة للاوعية الدموية . ولا يحدث ذلك مع الاستخدام الفمي للدواء , كما لوحظ ان انخفاض ضغط الدم مع الاستخدام المزمن للدواء يحصل نتيجة انخفاض الضخ القلبي وليس انخفاض المقاومة المحيطية . يعتبر الدواء خافض للضغط متوسط الفعالية . يمتص بشكل جيد عند اعطائه فمياً ويعطي ذروة التركيز بعد 2-4 ساعة . نصف الى ثلثي الجرعة الفمية تطرح في البول غير متأيضة والجزء المتبقي يطرح على شكل مؤيضات . عمر النصف البلازمي 8-12 ساعة. وان تأثير الجرعة المفردة يستمر 6-24 ساعة . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 100و150 مايكروغرام .

اعراضه الجانبية تشمل النعاس , التداخل الذهني , اضطراب النوم , الامساك , فقدان الرغبة الجنسية , ارتداد الماء والاملاح , بطئ القلب , انخفاض الضغط عند تبدل الوضع . وان هذه الاعراض قد حدث من استخدام الدواء كثيراً .

مثيل دوبا Methyldopa

وهو نظير للدوبا dopa طليعة precursor الدوبامين والنورادرينالين , يتحول مركزياً الى الفا مثيل نورابنفرين في الجهاز العصبي حيث يعمل شاداً لمستقبلات الفا 2 (α2) ما قبل الاشتباك العصبي , مؤدياً الى اقلال التحفيز الودي . ان المثيل دوبا تقلل المقاومة المحيطية اكثر من تأثيرها على سرعة القلب والضخ القلبي مما يعتقد انها تعمل على مجاميع عصبية تختلف عن تلك التي يعمل عليها الكلوندين في المركز المحرك الوعائي vasomotor center ، يعد المثيل دوبا دواءا معتدل الفعالية في علاج ارتفاع ضغط الدم . الدواء يمتص من الامعاء بالتنقل الفعال للامراض الامينة حيث تمتص اقل من ثلث الجرع الفمية , يتأيض الدواء جزئياً ويطرح جزئياً بشكل غير متأيض في البول . يتطور تأثيره الخافض للضغط على مدى 4-6 ساعات وينتهي بعد 12-24 ساعة . يحضر الدواء على شكل حبوب تحوي 250 ملغم .

الدواء ذو فائدة ممتازة في علاج ارتفاع الضغط في مرضى عدم الكفاية الكلوية لانه لا يقلل التغذية الدموية الكلوية . اعراضه الجانبية تتضمن النعاس , هبوط القابليات الذهنية مما يفضل اعطاء الجزء الاكبر من الجرعة قبل النوم . يحدث الدواء جفاف الفم والانف والصداع وارتداد السوائل وزيادة الوزن وانخفاض الرغبة الجنسية , كما يحدث بعض تفاعلات الحساسية مثل الحمى والطفح وقد يحدث فقر دم تحللي والتهاب الكبد .

ميثل دوبا

موسعات الاوعية الدموية Vasodilators

هايدرالازين hydralazine

وهو دواء موسع للاوعية الدموية يعمل بشكل رئيسي على الشرايين والشرينات مؤدياً الى اقلال المقاومة المحيطية وهذا قد يؤدي الى زيادة سرعة القلب والضخ القلبي انعكاسياً ، الدواء يستخدم لعلاج ارتفاع ضغط الدم المتوسط الشدة وان الدواء يخفض الضغط الانبساطي اكثر من الانقباضي . غالباً يعطى مع غالقات مستقبلات بيتا مثل البروبرانولول لمنع تسارع القلب الانعكاسي , ومع المدررات لاقلال ارتداد الصوديوم . ويستخدم بوحدة في ارتفاع الضغط اثناء الحمل . يمتص الدواء في المسلك الهضمي عند اعطائه فمياً ويتعرض لايض المرور الاول , يعطي ذروة تركيزه في البلازما بعد 1-2 ساعة . طريق الأيض الرئيسي له بواسطة الأستلة في الكبد والبلازما ، المؤيضات تطرح في البول , عمر النصف له 1-2 ساعة وتأثيره الخافض للضغط يستمر لاكثر من 12 ساعة . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 25 ملغم .

الاعراض الجانبية تشمل احمرار الوجه , صداع نبضي , دوار , خفقان , جفاف الانف , ارتداد السوائل وربما يؤدي الى نوبات ذبحة صدرية واحتشاء في المرضى المعرضين لذلك , ولايعطى الدواء لمرضى امراض القلب الاختناقية او الافقارية يحدث الدواء الخدر والارتعاش والتشنج العضلي في بعض الحالات.

هايدرالازين

ماينوكسديل minoxidil

يحدث الماينوكسديل ارتخاءاً وعائياً في الشرينات وليس الاوردة , يعطى الدواء فمياً لعلاج الحالات الشديدة والخبيثة من ارتفاع الضغط sever and malignant التي تعصي على العلاج بالادوية الاخرى . ربما يحدث تسارع قلبي انعكاسي خطر , ويحدث الدواء ارتداد كبير للاملاح والماء مؤدياً الى زيادة حجم الدورة الدموية والراجع الوريدي وربما يحدث الاستسقاء وقصور القلب الاحتقاني , يحدث الدواء زيادة نمو شعر الجسم hypertrichosis ويستخدم موضعياً لعلاج الصلع حيث انه يزيد الدورة الدموية حول بصيلات الشعر

. ان المابنوكسديل هو طليعة دواء pro-drug ويتحول الى مؤيض فعال بالاقتران بالسلفات حيث يفتح اقنية الصوديوم ويعمل فرط استقطاب في العضل الاملس للاوعية الدموية .
الاعراض الجانبية له تتضمن الصداع , والدوار والخفقان حتى مع المستحضرات الجلدية التي تستخدم لزيادة نمو الشعر .

ماينوكسديل

نايتروبروسايد الصوديوم Sodium nitroprusside

وهو موسع فعال (خلال ثوان) عند اعطائه وريدياً . له فترة فعل قصيرة يرخي الشرايين والاوردة ويقلل المقاومة المحيطية , والضخ القلبي (بإقلال الراجع الوريدي) . الدواء يحرر اوكسيد النتريك NO الذي يؤدي الى ارخاء العضل الاملس في الاوعية الدموية . يستخدم لعلاج ارتفاع الضغط الطارئ حيث تضاف 50 ملغم الى 900 مل سائل وريدي ويسرب 0,02 ملغم / دقيقة مع مقايسة سرعة التسريب مع الاستجابة ، ولان الدواء يتحلل بالوسط القاعدي وبالتعرض للضوء فيجب ان يغطي محلول الحقن بورق اسود . النايتروبروسايد يتأيض سريعاً وعمر النصف له عدة دقائق . يتأيض الدواء الى سيانيد ومن النادر ان يحدث التسمم بالسيانيد عند اعطائه ومن الممكن علاجه بحقن ثايوسلفات الصوديوم Sodium thiosulfate لأنتاج الثايوسيانيت thiocyanate الأقل سمية والذي يطرح عن طريق الكلى . كما لا يمكن ان يعطي النايتروبروسايد عن طريق الفم لانه يحصل له تحلل مائي الى سيانبد . الاعراض الجانبية تشمل الخفقان وعدم الارتياح والقيء , ألم البطن , الضعف , فقدان التركيز وحماض acidosis جهازي , الدواء محضر على شكل مستحضر للحقن يحتوي 50 ملغم من النايتروبروسايد / 5 مل .

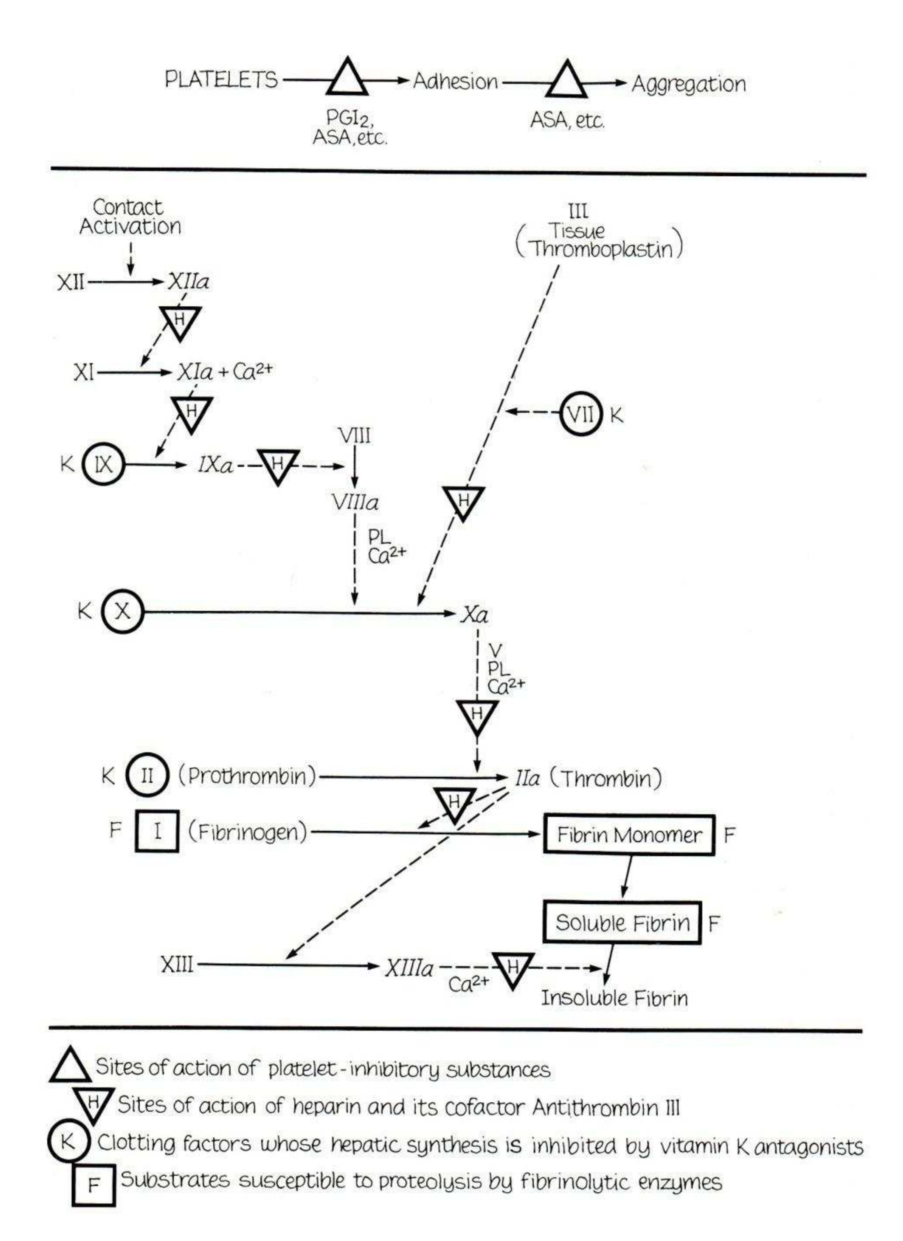
الادوية المثبطة لتجمع الصفيحات الدموية ، المانعة للتخثر والحالة للخثر الدموية

Drugs inhibit platelate aggregation , anticoagulants and fibrionlytics

ان بطانة الاوعية الدموية تحافظ على منع تكون الخثرة داخل الوعاء الدموي بعدة آليات منها :

- المحافظة على الشحنة السالبة التي تمنع التصاق الصفائح الدموية .
- تحرير منشطات البلازمينوجين الذي ينشط مسلك حل الخثرة الدموية fibrinolytic pathway .
- تنشيط البروتين سي (protein C) الذي يثبط عوامل التخثر ، وهذه العملية تحتاج الثرومبين وعامله المصاحب من البطانة الوعائية ، الثرمبوموديلين thrombomodulin .
- انتاج مواد مشابهة للهيبارين التي تثبط عملية التخثر .
- تحرر البروستوسايكلين (PGI_2) الموسع للوعاء الدموي والمانع لتجمع الصفيحات الدموية .

الصفائح الدموية تعمل مثل كاشف داخل الاوعية الدموية تستكشف سلامة البطانة الوعائية . ومع سلامة البطانة الوعائية فأنها تدور بحرية في الدوره الدمويه ذلك لان التوازن بين الاشارات الكيميائية يشير الى عدم وجود تخريب في البطانة الوعائية وعندما يحصل تلف في بطانة الاوعية الدموية فأن الصفائح الدموية تلتصق الى الكولاجين في الطبقة تحت البطانة والذي تعرض الى الخارج بسبب تلف البطانة . ان هذا الالتصاق يحدث سلسلة من التفاعلات الكيميائية التي تنتهي بتنشيط الصفائح الدموية . ان المستقبلات على سطح الصفائح الدموية تتنشط بكولاجين الانسجة الرابطة تحت البطانة ويؤدي ذلك الى تحرر حبيبات الصفائح الدموية الحاوية على الوسائط الكيمياوية مثل الادينوسين ثنائي الفوسفات والثرمبوكسان A_2 ، هذه الوسائط ترتبط على مستقبلات في الصفائح الدموية الاخرى في الدورة الدموية حيث تعمل هذه الوسائط كمحسسات لايصال الاشارة الى الصفائح الاخرى لذا فأن الصفائح تأخذ بالتجمع في منطقة التلف الوعائي ، ويشار الى ان العديد من الوسائط الكيميائية مثل البروستاسايكلين (PGI_2) واوكسيد النتريك تصنع من قبل خلايا البطانة السليمة وتعمل كمثبطات لتجمع الصفائح الدموية ، حيث ان البروستوسايكلين يعمل من خلال ارتباطه بمستقبلات في غشاء الصفائح الدموية وتنشيط الرسول الثاني ، الادينوسين احادي الفوسفات الحلقي cAMP الذي يتزامن ارتفاعه مع اقلال تحرر ايونات الكالسيوم داخل الخلية مما يؤدي الى اثباط تحرر محتويات حبيبات الصفائح الدموية . وان تلف البطانة الوعائية يؤدي الى اقلال تصنيع البروستاسايكلين ، ومن ثم يؤدي الى تجمع الصفيحات الدموية . ان محتويات حبيبات الصفائح الدموية تضم فضلا عن الثرمبوكسان A_2 ، الادينوسين ثنائي الفوسفات والسيروتونين الذان يحفزان تجمع الصفائح ايضا. كما ان تحفيز الصفائح الدموية يؤدي الى تنشيط مستقبلات الكلايكوبرتين IIb / IIIa (glycoprotein IIb / IIIa) التي ترتبط بالفايبرنوجين وتنظم تفاعلات الصفائح الدموية فيما بينها وتكوين الخثر الدموية . وان تنشيط مستقبلات الكلايكوبروتين سيشارك به الثرمبوكسان A_2 ، السيروتونين ، الادينوسين ثنائي الفوسفات والثرومبين وكولاجين الانسجة التالفة .



شكل رقم 22: تفاعلات التخثر

يشار الى ان تفاعلات التخثر تحصل بثلاث مراحل ، تتضمن المرحلة الاولى تكون معقد من مواد تسمى منشط البروثرومبين prothrombin activator في الدم الذي يتضمن اكثر من 12 عاملا مخثرا وذلك استجابة للتخريب في الوعاء او في الدم نفسه ، اما المرحلة الثانية فأن منشط البروثرومبين يحفز تحول البروثرومبين الى ثرومبين ، وفي المرحلة الثالثة يعمل الثرومبين كأنزيم يحول الفايبرنوجين الى خيوط الفايبرين التي تصطاد الصفيحات الدموية وخلايا الدم والبلازما لتكوين الجلطة . ولتكون التخثر آليتين ، الاولى الآلية الخارجية المنشأ: وفي هذه الآلية يتحرر الثرمبوبلاستين من النسيج المخرب ويرتبط بالعامل VII بوجود ايونات الكالسيوم حيث يعمل انزيميا على تنشيط العامل X ، يتحد العامل X المنشط مع الدهون الفسفورية للأنسجة التي تحرر من الصفيحات ، ويتحد كذلك مع العامل V لتكوين معقد يسمى منشط البروثرومبين الذي يقود العملية . اما الآلية

الثانية وهي الآلية الداخلية المنشأ : ففيها يبدأ التخثر مع تخريب الدم نفسه او لدى تعرض الصفائح الدموية للكولاجين في جدار الوعاء المخرب . وهذا ينشط العامل XII ثم تبدأ بعد ذلك سلسلة التنشيطات كما يظهر في الشكل (22) . ان نعومة بطانة الاوعية smoothness وطبقة glycocalyx (متعدد السكريات المخاطي) على السطح الداخلي للبطانة ، وبروتين الثرمبومودلين thrombomodulin على الغشاء المخاطي كلها تشارك في منع حصول التخثر الداخلي وتحرر عوامل التخثر.

الادوية المثبطة لتجمع الصفائح الدموية platelet aggregation inhibitors

ان هذه الادوية تثبط تكوين او التأثير البايولوجي للأشارات الكيمياوية التي تحفز تجمع الصفيحات الدموية . فمنها مايثبط انزيم السايكلواوكسيجينيز (COX-1) مانعا تكوين الثرمبوكسان A_2 ومنها ما يغلق مستقبلات الكلايكوبروتينات خصوصا الكلايكوبروتين IIb/IIIa ومنها ما يغلق مستقبلات الادينوسين ثنائي الفوسفات ADP مما يؤدي الى التداخل مع الاشارات التي تحفز تجمع الصفيحات الدموية .

- الاسبرين Aspirin

ان تحفيز الصفائح الدموية بواسطة الثرومبين والكولاجين والادينوسين ثنائي الفوسفات يؤدي الى تنشيط انزيم الفوسفولايبيز في غشاء الصفائح الدموية phospholipase الذي يؤدي الى تحرير حامض الاراكيدونك من الدهون الفسفورية ، ان حامض الاراكيدونك يتحول اولا الى بروستوكلاندين H_2 (PG H_2) بواسطة السايكلواوكسيجينيز-1 (COX-1) الذي يتحول الى الثرمبوكسان A_2 الذي يتحرر في البلازما . ان الثرمبوكسان A_2 المتحرر من قبل الصفائح الدموية يؤدي الى تجمع الصفائح ، لذا فأن اثباط تصنيع الثرمبوكسان يزيح (معادلة التوازن بين الوسائط المؤدية الى تجمع الصفائح/الوسائط المانعة لتجمع الصفائح) الى جانب البروستوسايكلين المانع لتجمع الصفائح . وهذا ما يفعله الاسبرين ، ولهذا فأنه يستخدم كعلاج وقائي لحالات اختناق او اقفار الدماغ الوقتي transient cerebral ischemia ، وعلاج وقائي لتفادي حصول مزيد من الجلطات في امراض القلب الاختناقية وخثرات الاوردة العميقة ، لاقلال حدوث احتشاء العضلة القلبية في الذبحة الصدرية غير المستقره unstable angina ، ولاقلال معاودة احتشاء العضلة القلبية ، ولاقلال الوفيات قبل وبعد احتشاء العضلة القلبية . ان جرعة تحميل loading من الاسبرين مقدارها 325 ملغم يليها جرعة يومية من 80-160 ملغم ينصح بها لتلك الحالات . الاعراض الجانبية تتضمن زيادة احتمالات النزف ، وتقرحات ونزوفات الجهاز الهضمي خصوصا مع الجرع الكبيرة.الاسبرين قد يستخدم مع الادوية المانعة للتخثر مثل الهيبارين او كلوبايدوكريل clopidogrel.

- تكلوبدين ticlopidine وكلوبايدوكريل clopidogrel

ان هذين الدوائين يتداخلان مع ارتباط الادينوسين ثنائي الفوسفات مع مستقبلاتها على الصفائح الدموية ويمنعان تنشيط مستقبلات الكلايكوبروتين IIb/IIIa الضرورية للصفائح الدموية للأرتباط بالفايبرينوجين .
تستخدم هذه الادوية وقائيا في الامراض الوعائية الدماغية والامراض الوعائية القلبية وامراض الاوعية الدموية المحيطية وتداخلات القلب القسطارية .
يتداخل الغذاء مع امتصاص التكلوبدين ولايتداخل مع امتصاص الكلوبايدوكريل . بعد الاعطاء الفمي فأن كلا الدوائين يرتبطان ببروتينات البلازما بنسبة عالية ، يتأيضون الى مؤيضات فعالة ، اقصى فعالية لهما تظهر بعد 3-5 ايام ، يزال الدوائيين ومؤيضاتهما عن طريق الجهاز البولي والصفراوي . كلا الدوائين يحدثان زيادة في زمن النزف bleeding time ولايوجد لديهما درياق antidete . الكلوبايدوكريل اكثر أمانا وأقل أعراضا جانبية وان أخطر الأعراض الجانبية للتكلوبدين هو قلة عدد العدلات neutrophils ، يتداخل الدواءان مع أيض العديد من الادوية مثل الفينيتوين ، التولبيوتمايد ، الوارفرين ، فلوفازتاتين ، تاموكسفين اذا اعطيت معه .
التكلوبدين محضر بمفرده على شكل حبوب 250 ملغم ، او خليط مع الاسبرين في حبوب تحوي 250 ملغم تكلوبدين و100 ملغم اسبرين . اما الكلوبيدوكريل فمحضر على شكل حبوب تحوي 75 ملغم .

- ابسيكسيماب abciximab

وهو جزيئة Fab لمضاد حيوي احادي النسيلة monoclonal غالقا لمستقبل الكلايكوبروتين (Gp IIb/IIIa) IIb/IIIa . ان غلق مستقبل الكلايكوبروتين IIb/IIIa يمنع ارتباط الفايبرونوجين ويمنع تجمع الصفيحات الدموية . حيث يقلل تكرار عودة التضيق بعد احتشاء العضلة القلبية . ان الجرعة الواحدة منه تثبط تجمع الصفيحات الدموية لمدة 12-24 ساعة ، اما الدواء الباقي في الدورة الدموية فيصفى من الدم بعمر نصف 10-30 دقيقة . ليس للدواء تفاعلات انتيجينية ، وأهم أعراضه احتمالية حدوث النزف ، وقد يحدث الامساك ولانظامية القلب . ان هذا الدواء غالي جدا . لقد تم تجريبه في الذبحة الصدرية غير المستقرة ومع الادوية الحالة للتخثر thrombolytics في امراض الشريان التاجي الاختناقية وقد يعطى مع الاسبرين .
الدواء محضر على شكل مستحضر للحقن يحتوي 2 ملغم/مل ، كما حضر ابتيفيباتايد eptifibatide وتايروفايبان tirofiban كبدائل للابسيكسيماب . ان ابتيفيباتايد هو ببتيد حلقي اما التايروفايبان فهو مركب غير ببتيدي ولكن الاثنان يرتبطان مع مستقبل الكلايكوبروتين IIb/IIIa في مكان ارتباط سلسلة الارجنين-الكلايسين-حامض الاسبارتك للفايبرونوجين . يستخدمان لنفس استخدامات الابسيكسيماب ويعطى الدواءان عن طريق الوريد ، يصفيان سريعا من الدم بعد قطع الاعطاء الوريدي ، ولكن تأثيرهما يستمر لمدة 4 ساعات .
الابتيفيباتايد يؤيض عن طريق الكبد ويطرح هو ومؤيضاته في البول ، اما التايروفايبان فيطرح غير متأيض في البول . أهم أعراضهم الجانبية النزف .

- داي بايريدامول dipyridamol

وهو موسع للشريان التاجي ، يعطى وقائيا في علاج الذبحة الصدرية ، وهو غير فعال عندما يستخدم بمفرده وغالبا ما يعطى مع الاسبرين لمنع حدوث الخثر الدموية ، كما انه يزيد فعل الوارفرين في منع حدوث الخثر في مرضى استبدال الصمامات .

الداي بايريدامول يثبط انزيم الفوسفوداي استريز ويؤدي الى زيادة مستوى الادينوسين احادي الفوسفات الحلقي في الصفائح الدموية مما يؤدي الى اقلال تصنيع الثرمبوكسان A_2 ، انه يؤازر فعل البرستوسايكلين ويقلل تجمع الصفيحات الدموية . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 25 ، 75 ، 100 ملغم ، وكذلك حبوب تحوي 75 ملغم داي بايريدامول و100 ملغم اسبرين .

- الادوية المضادة للتخثر anticoagulants drugs

- الهيبارين Heparin

الهيبارين هو مزيج غير متجانس لسلسلة طويلة من السكريات المتعددة المخاطية mucopolysaccharides لها وزن جزيئي 10000-20000 . الهيبارين يتكون طبيعيا مع الهستامين في الخلايا الجذعية يستخلص للأستخدام من امعاء الخنزير او رئة الابقار ، يطلق عليه الهيبارين الغير مجزء unfractionated انه حامضي بشدة بسبب احتوائه على مجاميع حامض الكاربوكسيلك .

ان الهيبارين مضاد قوي للتخثر انه يثبط الانتي ثرومبين III (Antithrombin III) (مثبط السيرين بروتينيز) وربما انزيمات مصاحبة اخرى مؤديا الى تثبيط عوامل التخثر (Xa , IIa , IXa , XIa , XIIa , XIIIa) . ان الفعل المضاد للتخثر يحدث بشكل رئيسي بأثباط عامل Xa والثرومبين (IIa) التي تتوسط تحويل الفايبرنوجين الى فايبرين . كما يشار الى ان الهيبارين بالجرع العالية يثبط تجمع الصفيحات الدموية ويزيد وقت النزف bleeding time ، كما ان حقن الهيبارين يؤدي الى تحرير لايبوبروتين لايبيز lipoprotein lipase من جدران الاوعية الدموية الذي يحلل الكليسريدات الثلاثية و LDL الى احماض دهنية تدخل الانسجة ، ويسمى هذا التأثير بتصفية البلازما من الدهون lipid clearing .

الحركية الدوائية : الهيبارين جزيئة شديدة التأين لذلك لاتمتص عن طريق الفم وتعطى وريديا ، الهيبارين لايعبر حاجز الدم - الدماغ ولا الدم - المشيمة وهو مضاد التخثر المفضل اثناء الحمل . الهيبارين يؤيض في الكبد بأنزيم الهيبارينيز heparinase وتطرح مؤيضاته في البول . بعد اعطائه وريديا بجرعة اقل من 100 وحدة/كغم فأن معدل نصف العمر له 1 ساعة . ويزداد عمر النصف في مرضى تليف الكبد والعجز الكلوي ويكون اقصر في مرضى خثر الشريان الرئوي .

الهيبارين لاينبغي ان يمزج مع البنسلين ، التتراسايكلين ، الهايدروكورتيزون ، النورادرينالين بنفس المحقنة . كما ان المريض المعطى الهيبارين غير ملائم لعد كريات الدم الحمر والبيض (الهيبارين يغير شكل كريات الدم الحمر والبيض) وفحص الهشاشة fragility وفحوصات تثبيت المتمم.

يستخدم الهيبارين

- علاجا وقائيا لخثرات الاوردة العميقة وخثرات الشرايين الرئوية .
- وقائيا لمنع حصول الخثر الوريدية بعد العمليات الجراحية .
- المرضى في المراحل الحادة من احتشاء العضلة القلبية .
- يقلل من عودة الجلطات التاجية في المرضى الذين عولجوا بالادوية الحالة للخثرة thrombolytic drugs

الاعراض الجانبية تتضمن :

- احتمالات النزف وهنا يجب معايرة الجرعة مع وقت النزف bleeding time وربما يقتضي اعطاء سلفات البروتامين لعلاج النزف .
- تفاعلات فرط الحساسية كون الهيبارين من مصدر حيواني ، وتشمل اعراض تفاعلات فرط الحساسية القشعريرة والحمى والشري والصدمة التأقية .
- نقص الصفائح الدموية قد يكون غير مناعي في الايام الخمس الاولى ومناعيا في الاستخدام المطول للهيبارين

- الهيبارين قليل الوزن الجزيئي low molecular weight heparine

يتم الحصول عليه بالتجزئة الكيمياوية للهيبارين ، يتكون من سلسلة من السكريات المتعددة وزنه الجزيئي 2000-9000 وهو يحتوي على سلسلة من 5 سكريات الضرورية للأرتباط بالانتي ثرومبين III ولكن لايحتوي سلسلة ال18 سكر الضرورية للأرتباط بالثرومبين لذا فأنه يثبط Xa وله تأثير طفيف جدا على الثرومبين IIa ، كما ان له تأثير قليل على تجمع الصفيحات الدموية ، وان النزف اقل حدوثا مع استخدامه غير ان من ايجابياته ان بالامكان اعطائه تحت الجلد ، والتوافر الحيوي له عند حقنه تحت الجلد يصل 70-90% وعمر النصف له اطول . يستخدم

- وقائيا لخثرات الاوردة العميقة وخثرات الشرايين الرئوية .
- وقائيا في الجلطة القلبية غير المستقرة .
- لمنع التخثر عند الديلزة .
- وقائيا لمنع الخثر الوريدية بعد العمليات الجراحية .

- مضادات التخثر الفمية : مضادات فيتامين K

تضم هذه المجموعة الكومارينات coumarins التي تضم الوارفرين warfarin و داي كومارول dicumarol (bishydroxy coumarin) ، ان العديد من عوامل التخثر(II ، VII ، IX ، X) تحتاج فيتامين K كعامل مصاحب cofactor لتصنيعها في الكبد . حيث ان حوامض الكلوتاميك glutamic acids في السلاسل الجانبية يجب ان يضاف لها مجموعة كاربوكسيل carboxylation لتكوين كاما كاربوكسي حامض الكلوتاميك γ-carboxy glutamic acid ، وان كاما كاربوكسي حامض الكلوتاميك يرتبط بالكالسيوم ليصبح بوسع عامل التخثر الارتباط بغشاء الصفائح الدموية ، وان عملية اضافة مجاميع الكاربوكسيل تحدث بواسطة الكاربوكسليز المعتمد على فيتامين K Vitamin-K dependent carboxylase ان فيتامينK يتكون من الابوكسايد بواسطة انزيم فيتامينK ابوكسايد ردكتيزVit-K epoxide reductase وهذا الانزيم يثبطه الوارفرين والداي كومارول مؤديا الى انتاج عوامل تخثر غير فعالة inactive لانها تنتقص سلسلة الكاما – كاربوكسي حامض الكلوتاميك .

الوارفرين يمتص سريعا وبشكل كامل بعد الاعطاء الفمي ، وان اعطائه مع الغذاء يؤدي الى تأخير امتصاصه ، يرتبط الوارفرين ببروتينات البلازما بنسبة 99% الذي يحد من توزيعه ، عمر النصف له 45 ساعة ، والدواء يعطي ذروة التأثير بعد 36-72 ساعة (جدول رقم 37) . على اية حال ان الادوية التي لها ألفة شديدة للأرتباط ببروتينات البلازما مثل السلفنميدات تؤدي الى ازاحة الوارفرين وتزيد تركيزه الحر في البلازما . الوارفرين يعبر حاجز الدم المشيمة . يؤيض بالسايتوكروم ب450 ويقترن بحامض الكلوكورونيك ويطرح في البول والبراز . يختلف الوارفرين عن الهيبارين في ان الوارفرين يعمل في الجسم الحي ولايمنع تخثر الدم في الزجاج in vitro كما يعمل الهيبارين .

جدول رقم 37: الحركيه الدوائيه لمضادات التخثر الفميه

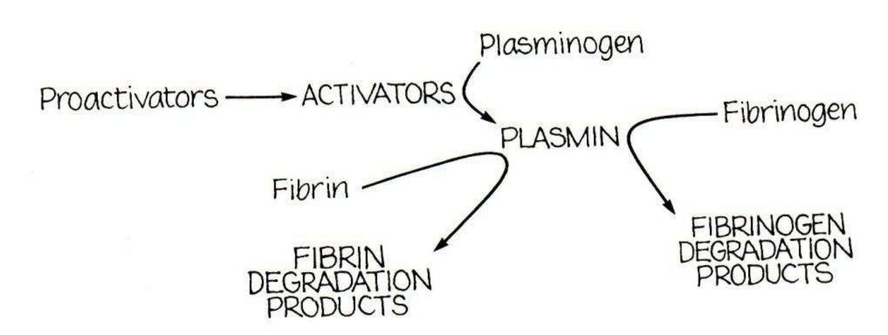
الدواء	الامتصاص عند الاعطاء الفمي	نسبة الارتباط ببروتينات البلازما	عمر النصف البلازمي	الجرعة اليومية	ذروة التأثير	بعد ايقاف العلاج استمرار التأثير
داي كومارول	بطيء ومتغير	%99	10-30 ساعة ويزداد مع الجرعة	25-150 ملغم	36-48 ساعة	5-6 ايام
وارفرين	سريع وكامل	%99	45 ساعة	2-15 ملغم	36-72 ساعة	4-5 ايام

تستخدم مضادات التخثر في حالات خثر الاوردة العميقة وخثر الشرايين الرئوية ، واحتشاء العضلة القلبية ، الذبحة القلبية غير المستقرة ، الامراض الروماتزمية ، الارتجاف الاذيني ، امراض الجهاز العصبي الاختناقية او الاقفارية ، الجراحة القلبية الوعائية .

الاعراض الجانبية للوارفرين تتضمن النزف (الجلد،الاغشية المخاطية ، الجهاز البولي ، الجهاز الهضمي ، الرحم ، الجهاز التنفسي .... الخ) ان استخدام الوارفرين لفترة طويلة لاتحدث معه اعراض جانبية كبيرة وقد سجلت اعراض جانبية مثل الاسهال وتنخر الامعاء الدقيقة والشري ، سقوط الشعر ، وتنخر الجلد وازرقاق الاصابع والتهابات جلدية . يحضر الوارفرين على شكل حبوب تحوي 1 ، 2 ، 5 ملغم ويحضر الداي كيومارول على شكل حبوب تحوي50 ملغم .

الادوية الحالة للخثرة fibrinolytic drugs

ان واحدة من الآليات الفسلجيه لمنع حصول التخثر داخل الوعاء الدموي هو آلية حل الخثرة fibrinolysis ، هذه الالية تتم بعمليات انزيمية تتضمن تحويل الطليعة الانزيمية enzyme precursor (البلازمينوجين plasminogen) الى انزيم البلازمين plasmin هذا التحويل او التنشيط تتوسطه العديد من منشطات الكاينيز kinase activators . منشطات البلازمينوجين موجودة في البلازما وفي البول وفي الانسجة المختلفة بما فيها الاوعية الدموية وكذلك افرازات الجسم . لذا فأن اعطاء منشطات البلازمينوجين علاجا يؤدي الى تحويله الى بلازمين الذي يؤدي الى حل واذابة الخثر الدموية ، وكذلك بأعطاء الادوية التي تعطي فعل البلازمين ، حيث ان البلازمين يكسر كل من الفايبرين والفايبرنوجين وكما يظهر في الشكل (23) .



شكل رقم 23 : دور منشطات البلازمينوجين في حل الخثرات الدمويه

تستخدم الادوية الحالة للخثر الدموية لعلاج الخثرات الدموية وخثرات الاوردة العميقة وخثرات الشرايين وهي ذات اهمية خاصة بعد احتشاء العضلة القلبية والسكتات الاختناقية الحادة . وينبغي ان تعطى بسرعة بعد احتشاء القلب او الدماغ لان الخثرة يصبح من الصعوبة حلها كلما مر عليها الوقت حيث ان اعطائها في الساعات الستة

الاولى يوفر افضل فائدة لمنطقة الاحشاء ، ان العلاج المتزامن مع الهيبارين ثم الوارفرين فضلا عن الادوية المانعة لتجمع الصفيحات يقلل عودة التخثر.

- **ستربتوكاينيز Streptokinase**

وهو بروتين غير انزيمي يستخلص من المجموعة سي للمكورات السبحية الحالة للدم نوع بيتا -β group C (hemolytic streptococci) يتفاعل ويكون معقد 1 : 1 مع البلازمنوجين هذا المعقد يحول البلازمنوجين الى بلازمين وبالأضافة الى ان ذلك يؤدي الى حل الخثر الدموية فأنه يؤدي الى تكسير الفايبرنوجين ويثبط عوامل التخثر V ، VII ، يستخدم الستربتوكاينيز في الخثر الرئوية الحادة وخثر الاوردة العميقة واحتشاء القلب الحاد والخثر الشريانية . افضل نتائج سجلت للستربتوكاينيز كانت حينما يعطى بشكل مبكر خلال اربع ساعات من حصول الحالة . العوارض التي تصاحب اعطائه هي النزف والحمى واعراض الحساسية و التفاعلات التأقية ، الستربتوكاينيز له عمري نصف ، الاسرع 11-13 دقيقة وناجم عن توزيع الدواء والابطئ (29-23) دقيقة وهو ناجم عن الأيض الأنزيمي للدواء .

- **يوروكاينيز Urokinase :**

وهو عبارة عن انزيم يستخلص من بول الانسان او من الزرع النسيجي لخلايا كلية الانسان . او بالهندسة الوراثية بتقنية الحامض النووي DNA (DNA recombinant) . استخداماته مشابهة للستربتوكاينيز لتنشيط البلازمينوجين . ويتميز ان ليس به خصائص انتيجينية . عمر النصف له من 10-20 دقيقة .

- **ألتبليس alteplase :**

وهو دواء منشط للبلازمينوجين النسيجي ، سيرين بروتيز serin protease يؤخذ من زرع خلايا ميلانوما الانسان . وحاليا ينتج بالهندسة الوراثية وبتقنية الحامض النووي DNA .

الدواء له ألفة قليلة للبلازمينوجين الحر في البلازما ولكن ينشط وبسرعة البلازمينوجين المرتبط بالفايبرين لذا يوصف انه انتقائي للفايبرين fibrin selective . وبالجرع القليلة فأنه يحل الفايبرين فقط دون ان يكون له تأثير على البروتينات الاخرى على خلاف الستربتوكاينيز الذي له تأثير حال للفايبرين عام .

يستخدم الألتبليس في حالات الخثر الرئوية واحتشاء العضلة القلبية والسكتات الاختناقية الحادة . كما يشار الى انه افضل من الستربتوكاينيز في حل الخثرات الاقدم عمرا. ولكن غالبا ما يعطى الدواء خلال 3 ساعات من حصول الحالة لأعطاء افضل النتائج ، عمر النصف للدواء 5 دقائق ، يعطى الدواء بجرعة 100 ملغم ، وتعطى على شكل كميه اولية 10 ملغم ثم تعطى بقية الجرعه كدفعات على مدى 90 دقيقة . اعراضه الجانبية تقتصر على النزف ، وقد سجلت حالات نزف الجهاز الهضمي ونزوفات دماغية .

الادوية التي تستخدم في علاج النزف Drugs used in treatment of bleeding

قد يحدث النزف نتيجة حالة مرضية كما في نزف الدم الوراثي او نتيجة اختلال عمليات التخثر . كما ان استخدام مانعات التخثر قد تؤدي الى حصول النزف . تستخدم العديد من الادوية لعلاج النزف ومنها بعض البروتينات الطبيعية ، فيتامين K وبعض المضادات المصنعة ، كما بالامكان المعالجة بنقل الدم .

في نزف الدم الوراثي الذي يصاحبه نقصان في عوامل التخثر خصوصا العامل VIII والعامل IX فأن هذه العوامل تم تحضيرها لاعطائها لهؤلاء المرضى .

- **حامض الامينوكابرويك aminocaproic acid وحامض الترانكزامك tranexamic acid :**

ان كلا الدوائيين مصنعين وهما يثبطان تنشيط البلازمينوجين ، حيث يرتبطان باللايسين lysine في البلازمينوجين والبلازمين فلايستطيع بعدها الارتباط بالفايبرين ، ويستخدم الدواءان غالبا عن طريق الفم ويطرحان في البول . يستخدم حامض الامينوكابرويك في علاج النزف الناجم عن الجرع الفائضة من الادوية الحالة للخثر الدموية ، ولمنع معاودة النزف الدماغي ونزف الجهاز الهضمي ، ونزف الجروح والعمليات الجراحية والنزوفات الرحمية . ويستخدم الترانكزامك في علاج نزف الجرع الفائضة من الادوية الحالة للخثرات الدموية والنزف بعد عمليات ازالة اللوزتين وجراحة البروستات وقلع السن في مرضى نزف الدم الوراثي ، والرعاف المتكرر ونزف القرح الهضمية والنزوفات الرحمية . أهم الاعراض الجانبية هي احتمالية حصول خثرات الاوعية الدموية .

- **سلفات البروتامين**

سلفات البروتامين تضادد الفعل المضاد للتخثر للهيبارين ان هذا البروتين يؤخذ من خصى او حيامن الاسماك وغني بالارجنين . ان البروتامين المشحون موجبا يتفاعل مع الهيبارين المشحون سالبا ويكونا معقد ثابت لايمتلك فعلا مضاد للتخثر . الاعراض الجانبية تتضمن فرط الحساسية ، ضيق التنفس ، تباطئ القلب ، انخفاض الضغط خصوصا عندما يحقن سريعا .

- **فيتامين K**

يعطى فيتامين K لعلاج النزف الناجم عن استخدام مضادات التخثر الفمية ، عموما الاستجابة لفيتامين K بطيئة تتطلب 24 ساعة . لذا ففي الحالات التي تتطلب فعلا سريعا يعطى البلازما .

- **ابروتنين Aprotinin**

وهو متعدد ببتيدي يستخلص من انسجة الابقار له فعالية تثبيط البروتيز والتربسين والكايموتربسين ، والكالكرين والبلازمين والستربتوكاينيز وبالأمكان اعطائه عن طريق الوريد وله عمر نصف 2 ساعة . وقد استخدم في بعض الحالات لايقاف النزف من الجروح . ويعطى وقائيا لاقلال النزف في عمليات استبدال الشرايين او اجراء التوصيلات الشريانية . كما ان الدواء يقلل الالتهابات ، والاعراض الجانبية له قليلة .

الادوية المخفظة للدهون Hypolipidemic drugs

دهون البلازما تتكون من البروتينات الشحمية ، وهي معقدات من الدهون وبروتينات خاصة apolipoproteins . ان امراض القلب التاجية أكثر حدوثا مع ارتفاع الكوليسترول الكلي خصوصا مع ارتفاع الكولستيرول واطئ الكثافه LDL في الدم . وعلى الجانب الاخر فأن ارتفاع الكولستيرول عالي الكثافه HDL يقلل نسبة حدوث امراض القلب والدماغ الاختناقية او الاقفارية (جدول رقم 38). ان اقلال الدهون خصوصا LDL هو الهدف الرئيسي في استخدام الادوية المخفضة للدهون .

جدول رقم 38 : تصنيف فرط الدهون الشحمية الاولي واسباب حدوثه وعواقبه وعلاجه

الاضطراب	النوع	اللايبوبرتينات المرتفعة	الدهون المرتفعة	الآلية	العواقب	العلاج
Familial hyperchylomicronemia فرط الكايلومايكرون العائلي	**I**	كايلومايكرون	الكليسريدات الثلاثية	نقص نشاط اللايبوبروتين لايبيز او نقص **APO C_{II}** (نادرا)	لاتحدث معه امراض الشريان التاجي	العلاج بالغذاء
Familial hypercholesterolemia فرط الكوليسترول العائلي	**IIa**	**LDL**	الكولستيرول	قلة فعالية مستقبلات **LDL** ، غذاء عالي الدهون **APO B_{100}** غير طبيعي	امراض القلب التاجية والسكتة الدماغية	اقلال الدهون في الغذاء والعلاج بكوليسيترامين ونياسين او ستاتين
Familial combined (mixed) hyperlipidemia فرط الدهون المختلط العائلي	**IIb**	**LDL VDLD**	الكولستيرول والكليسريدات الثلاثية	زيادة انتاج **VLDL** ، زيادة تحول **VDLD** الى **LDL**	امراض القلب التاجية والسكتة الدماغية	اقلال الدهون في الغذاء والعلاج بالكوليستيرامين ونياسين ، او ستاتين
Familial dys beta lipoproteinemia خلل البيتا لايبوبروتين العائلي	**III**	**IDL (β-VLDL)**	الكولستيرول والكليسريدات الثلاثية	قلة تصفية البلازما من **VLDL** والكايلومايكرون	امراض القلب التاجية والسكتة الدماغية	اقلال الدهون في الغذاء والعلاج بالنياسين ، فينوفايبريت او ستاتين
Familial hypertriglyceridemia فرط الكليسريدات الثلاثية العائلي	**IV**	**VLDL**	الكليسريدات الثلاثية	فرط انتاج **VLDL** وقلة نشاط لايبوبروتين لايبيز	التهاب البنكرياس وامراض القلب التاجية	اقلال الدهون في الغذاء والعلاج بالنياسين ، فينوفايبريت
Familial mixed hypertriglyceridemia فرط الكليسريدات الثلاثية المختلط العائلي	**V**	**VLDL**	الكليسريدات الثلاثية والكايلومايكرون و الكوليسترول	نقص نشاط اللايبوبروتين لايبيز	اما زيادة انتاج او قلة تصفية **VLDL** والكايلومايكرون	اقلال الدهون في الغذاء والعلاج بالنياسين مع او ، فينوفايبريت او ستاتين

ستاتين statins

ان مجموعة الستاتين هي عبارة عن مثبطات تنافسية قوية لانزيم (HMG Co A reductase) مختزل 3-هايدروكسي-3-مثيل كلوتريل- كو انزيم أ . 3-hydroxy-3-methl glutaryl Co A الانزيم الذي يصنيع الكولستيرول ، ان اثباط تصنيع الكولستيرول في الكبد يؤدي الى ازالة LDL من الدورة الدموية . ان استخدام

هذه الادوية سريريا قد اثبت ان خفض كولستيرول الدم يؤدي الى اقلال مخاطر امراض القلب التاجية ، ثبات الصفائح الدهنية المترسبة على بطانة الاوعية الدموية plaque stabilization ، تحسين وظائف بطانة الشريان التاجي ، اثباط تكون الخثر الدموية فضلا عن فعالية مضادة للألتهابات . لقد ثبت ان هذه المجموعة ذات فعالية ممتازة في فرط الدهون الشحمية الاولى مع ارتفاع LDL والكوليسترول الكلي سواء أكانت الكليسريدات الثلاثية مرتفعة او لا كما انها فعالة في ارتفاع الدهون الشحمية الثانوي (جدول رقم 39).

ان كل من لوفاستاتين Lovastatin ،سمفاستاتين Simvastatin ،برفاستاتين Pravastatin ،فلوفستاتين fluvastatin ، روسوفاستاتين Rosuvastatin ، هم عبارة عن نظائر لانزيم 3-هايدروكسي-3-مثيل كلوتريت ، طليعة precursor الكولستيرول ويتنافسون مع هذه المادة على انزيم HMG co A reductase ولهم ألفة شديدة له . لوفاستاتين Lorastatin و سمفاستاتين Simvastatin هما لاكتونات يتحللون مائيا الى الشكل الفعال اما برفاستاتين Pravastatin و فلوفستاتين fluvastatin فهما فعالان كما هما ولألفتهم الشديدة لانزيم HMG Co A reductase فأنهما يعيقان تصنيع الكولستيرول ويعد روسوفاستاتين Rosuvastatin واتورفاستاتين atorvastatin أكثرهما فعالية يليهما برفاستاتينPravastatin و فلوفستاتين fluvastatin ثم لوفاستاتين Lovastatin وسمفاستاتين Simvastatin .

ان نضوب الكولستيرول يؤدي بالخلايا الى زيادة اعداد مستقبل LDL على سطوحها الذي يؤدي الى زيادة ازالة جزيئات LDL من الدورة الدموية الى الكبد الذي يؤدي الى ابطاء التصلب العصيدي ويقلل مخاطر النوبات القلبية الاختناقية . ان هذه المجموعة تستطيع ان تخفض مستوى الكولستيرول في البلازما في جميع انواع فرط الدهون . وبالامكان اعطائها مع بقية الادوية الخافضة للدهون ، هذه الادوية تمتص بشكل كامل تقريبا عند اعطائها عن طريق الفم ، على اية حـــــال عند اعطاء Lovastatin و Simvastatin فأن 30-50 % من الجرعة المعطاة تمتص فقط ، واغلبها تؤيض الى مركبات فعالة وتطرح اغلبها عن طريق الصفراء ، وبعضها تطرح نسبة قليلة منها عن طريق البول .

جدول رقم 39 : بعض خصائص الحركية الدوائية لافراد هذه المجموعة .

الادوية	عمر النصف/ ساعة	الاختراق الى الجهاز العصبي المركزي	الطرح عن طريق الكلى % من الجرعة الممتصة
اتورفاستاتين	14	لا	2
فلوفستاتين	2-1	لا	اقل من 6
لوفاستاتين	2	نعم	10
برافستاتين	2-1	لا	20
روسوفاستاتين	19	لا	10
سمفاستاتين	2-1	نعم	13

الاعراض الجانبية

الكبد : سجلت تغيرات كيموحيوية في الكبد مما يقتضي استمرار اجراء الفحوصات طيلة فترة العلاج .

العضل : حالات اعتلال عضلي (نادرة) .

وهذه الادوية يجب عدم اعطائها للحوامل والمرضعات والاطفال قبل البلوغ .

لوفاستاتين محضر على شكل حبوب 10 ، 20 ملغم ، سمفاستاتين محضر على شكل حبوب 5 ، 10 ، 20 ملغم ، برافاستاتين محضر على شكل حبوب 10 ، 20 ملغم ، اتورفاستاتين محضر على شكل حبوب 10 ، حبوب 10 و20 ملغم .

النياسين Niacin

النياسين يخفض LDL 20% ويعد الاكثر فعالية في رفع HDL . النياسين بالامكان استخدامه مع الستاتين وقد حضر خليطا مع اللوفاستاتين . النياسين يثبط انحلال الدهون lipolysis في الانسجة الشحمية . ان الكبد يستخدم الاحماض الشحمية الناجمة عن انحلال الدهون كطليعة precursor لتصنيع تراي اسيل كليسرول . لذا فأن النياسين يقلل انتاج التراي اسيل كليسرول في الكبد المطلوب لتصنيع VLDL فيقل VLDL ، ويتبعه LDL . بالاضافة الى ذلك فأن النياسين يزيد HDL ، وبتعزيزه افراز منشط البلازمينوجين النسيجي واقلاله فايبرنوجين البلازما فأنه يقلل التخثر الذي يصاحب ارتفاع الكوليسترول .

النياسين يستخدم في علاج فرط الدهون العائلي familial hyperlipidemia لخفضه الكوليسترول والكليسريدات الثلاثية . كما انه يستخدم في علاج حالات فرط الكوليسترول بمفرده او مع مخفضات الدهون الاخرى . كما انه من افضل مخفضات الدهون في رفع HDL وخفض خطر امراض القلب الاختناقية . النياسين يعطى عن طريق الفم ، يتأيض في الجسم الى نيكوتينأمايد ادنين ثنائي النيوكليوتايد nicotinamide adenine dinucleotide (NAD^+) ويطرح النياسين و نيكوتينأمايد ادنين ثنائي النيوكليوتايد ومؤيضاتهما في البول .

الاعراض الجانبية : احمرار تحت جلدي مع شعور بالحرارة والحكة . وان حقن الاسبرين قبله يقلل هذه الاعراض . وقد حضر النياسين على شكل مستحضرات بطيئة التحرر للأستخدام مرة واحدة يوميا وهي اقل اعراضا جانبية . على أي حال بعض المرضى يظهرون غثيان وقيء وآلام بطنية عند تعاطي النياسين . النياسين يثبط الافراز النبيبي لحامض اليوريك ويؤدي الى ارتفاعه في البلازما وحدوث النقرس gout ، كما سجلت حالات تغيرات انزيمية كبدية واختلال في فحص تحمل الكلوكوز .

الريسينات التي ترتبط بأحماض الصفراء bile salt binding resins

قبل دخول الستاتين للأستخدام في منتصف الثمانينات فأن الراتنجات او عازلات احماض الصفراء bile salt sequestering مثل كوليسترامين cholestyramine و كوليستبول cholestipol استخدمت لخفض كوليسترول الدم . اما اليوم فأنها تعتبر ادوية الخط الثاني وبالأمكان استخدامها بأمان مع الستاتين لزيادة خفض الكوليسترول او كبديل في المرضى الذين لايتحملون استخدام الستاتين .

بأستخدام الرانتجات بمفردها فأنها تخفض LDL 20-25% ولكن حينما تستخدم مع الستاتين مثل لوفوستاتين فأن انخفاض الكوليسترول يصل الى 50% .

هذه الادوية هي ريسينات تبادل الشوارد السالبة anion exchange resins تبقى في الامعاء وترتبط بأحماض الصفراء وتزيد من طرحها في البراز وهذا يؤدي الى تحويل المزيد من الكوليسترول الى احماض الصفراء كما انها تؤدي الى زيادة مستقبلات LDL ومن ثم خفض مستوى LDL .

ولان الريسينات تخفض LDL فأنها مفيدة في علاج فرط اللايبوبروتينات (نوع IIa) غير انها قد ترفع VLDL في بعض المرضى لذا فأنها لاتصلح لعلاج فرط الدهون (نوع IIb) . التأثيرات الجانبية للريسينات تتضمن اعاقة امتصاص الفيتامينات الذائبة في الدهون عند استخدامها لفترة طويلة . كما انها قد تحدث اضطرابات الجهاز الهضمي مثل الانتفاخ والغازات .

الفايبريت Fibrates

الفايبريت تقلل VLDL triglyceride بنسبة 40% او اكثر وتزيد HDL بنسبة 10-15% . ان خفض الكليسريدات الثلاثية يبدو انه يحدث بسبب تنشيط الفايبريت لمستقبل نووي nuclear receptor يدعى peroxisomal proliferation activated receptor (PPAR) . ان PPAR يزيد استنساخ جين اللايبوبروتين لايبيز (LPL) ويقلل استنساخ جين الابوبروتين CIII ($APO\ C_{III}$) ، حيث ان انزيم LDL مسؤول عن تقويض VLDL triglyceride ، كما ان ($APO\ C_{III}$) مثبط لنشاط انزيم LDL ، وهذه التأثيرات تؤدي الى زيادة نشاط LPL فتزيد من ازالة الكليسريدات الثلاثية من الدم . كما ان زيادة HDL عند استخدام الفايبريت ربما يكون بسبب تحفيز تصنيع $APO\text{-}A_2$ ، وزيادة تركيب HDL في الدورة الدموية ، كما ان تقويض VLDL يؤدي الى زيادة تركيب HDL .

الفايبرات تستخدم بشكل رئيسي في علاج فرط الكليسريدات الثلاثية العائلي (نوع IV) كما انها مفيدة في خلل البيتا لايبوبروتين العائلي familial dysbeta lipoprotenemia (نوع III) ، وهي مفيدة في علاج فرط الكليسريدات الثلاثية المصاحب لمرضى السكري غير المعتمد على الانسولين . وعموما تعتبر دواء الخيار الاول لعلاج فرط الكليسريدات الثلاثية مع انخفاض HDL .

استخدمت كلوفايبريت clofibrate ولكن عدم جدواها في منع التصلب العصيدي جعلها خارج الاستخدام .

- جمفيبروزيل Gemfibrozil

يعتبر دواءا فعالا ويتم تحمله بسهوله يمتص بشكل جيد عند اعطائه عن طريق الفم . يتأيض ويقترن بحامض الكلوكورونيك ويطرح في البول ، عمر النصف 1-8 ساعات اعراضه الجانبية : آلام بطنية واسهال ، طفح جلدي وألم جسمي ، ارتفاع كريات الدم البيض الحامضية وفقدان الرغبة الجنسية والصداع واضطرابات الرؤية وعند اعطائه مع الستاتين يزداد حدوث الاعتلال العضلي . الدواء محضر على شكل كبسول يحتوي 300 ، 600 ، 900 ملغم .

- بنزافايبريت benzafibrate

ويعد من الجيل الثاني للفايبريت وهو بديل للجيمفيبروزيل في فرط الدهون المختلط (الانواع III , IV , V) كما انه يوصف في فرط الكوليسترول (نوع II) انه يقلل LDL افضل من الستاتين كما انه يقلل الفايبرنوجين اعراضه الجانبية مشابهة للجيمفيبروازول ، الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 200 و400 ملغم .

- فينوفايبريت Fenfibrate

وهو ايضا من الجيل الثاني للفايبريت له فعالية اكبر في خفض LDL مقارنة بالفايبريت الاخرى وهو الاكثر ملائمة في المرضى الذين يرتفع لديهم LDL مع الكليسريدات الثلاثية . عمر نصف الدواء 20 ساعة . أعراضه الجانبية : الألم العضلي ، التهاب الكبد ، والطفح الجلدي . الدواء محضر على شكل كبسول يحتوي 200 ملغم .

- اثباط امتصاص الكوليسترول

ازيتيميب Ezetimibe

ازيتيميب يثبط انتقائيا امتصاص الكوليسترول الغذائي وكوليسترول الصفراء من الامعاء ، وان اقلال الكوليسترول الممتص يؤدي الى اقلال خزين الكبد من الكوليسترول وزيادة تصفية الكولستيرول من الدم . ان الدواء يخفض LDL 7% ويزيد HDL 1,3% . يتأيض الدواء بشكل رئيسي في الامعاء والكبد ويقترن بحامض الكلوكورونيك ويطرح في الصفراء والبول بشكل بطيء ، عمر النصف للدواء 22 ساعة .

عند اعطاء الدواء مع الستاتين يعطي فعلا تآزريا في اقلال LDL . يجب تحاشي اعطاء الدواء في أمراض الكبد ، ولم تسجل على الدواء تأثيرات على امتصاص ومستوى فيتامينات E , D , A في الدم.

Treatment of anemia علاج فقر الدم

يعني فقر الدم نقص كريات الدم الحمر او نقص الخضاب (الهيموكَلوبين) وله انواع عديدة :-

- فقر دم ناجم عن فقدان الدم : غالباً ما يعوض الجسم البلازما بعد النزف خلال يوم الى ثلاث ايام لكن ذلك يؤدي الى انخفاض اعداد كريات الدم الحمر التي لا تعود الى مستواها الطبيعي الا بعد 3-6 اسابيع مالم يحدث استمرار للنزف . وفي النزف المزمن عادةً لا يتمكن الشخص من امتصاص كميات كافية من الحديد مما يؤدي الى فقر دم صغير الخلايا قليل الصباغ microcytic hypochromic anemia كما يحدث هذا النوع في العوز الغذائي .

- فقر الدم لا تنسجي aplastic anemia : وهذا يعني قلة التنسج في نخاع العظم وقد يتولد فقر الدم هذا نتيجة تعرض الأشخاص للأدوية والكيمياويات والأشعة .

- فقر الدم ضخم الارومات megaloplastic anemia : ان نقص كل من فيتامينات B12 وحامض الفوليك يؤديان الى بطئ انتاج ارومات كريات الدم الحمر في نخاع العظم . فيكبر حجم الارومات ويتشوه شكلها وعموماً فأن اية اسباب تؤدي الى ضعف امتصاص هذه العوامل من الجهاز الهضمي كأمراض الغشاء المخاطي للمعدة وامراض الامعاء التي تعيق الامتصاص . وكذلك استئصال المعدة او جزء منها يؤدي الى حصول هذا النوع من فقر الدم .

- فقر الدم التحليلي hemohytic anemia

قد يتسبب هذا النوع من فقر الدم نتيجة خلل وراثي يجعل كريات الدم الحمر هشة وتنفجر بسهولة عند مرورها في الاوعية الدموية . ويحصل هذا النوع في فقر الدم المنحلى sickle cell anemia ومرض فقر الدم التكوري spherocytosis anemia الذي تكون فيه كريات الدم الحمر مكورة وتفقد شكلها القرصي . وكذلك في تنافر الزمر الدموية (ارام الحمر الجنيني erythoblastosis fetalis) حيث تهاجم كريات الدم الحمر موجبة العامل الريصي RH في الجنين بالاضداد من ام سالبة العامل الريصي فتولد هشاشة خلايا الدم الحمر في الدم وحدوث فقر دم تحللي .

الحديد عنصر اساسي لتشكيل كريات الدم الحمر . الحاجة اليومية للحديد تقدر بـ 10-15 ملغم وتزداد الحاجة اليه خلال النمو وعند الحيض والحمل والتبرع بالدم والكثير من الحالات المرضية فمثلاً ان الحيض يولد حاجة اضافية مقدارها 1 ملغم يومياً فيما يولد الحمل حاجة اضافية مقدارها 4 ملغم يومياً .

عموماً يحتوي الجسم على 4-5 غم حديد 65% منه على شكل هيموكَلوبين و4% بشكل ميوكلوبين و10% في الانزيمات التي تحوي الحديد ، وعلى شكل مركبات مختلفة تعزز الاكسدة داخل الخلايا . و0,1% متحد مع بروتين الترانسفرين في بلازما الدم و 15-30% مخزوناً في خلايا الشبكة البطانية في الكبد اغلبه بشكل فريتين ferritin

يوجد الحديد في البلازما بشكلين :

الحديد الحر يقدر بـ 50-150ميكرو غرام / 100 مل من البلازما وان انخفاض مستواه عن 50 ميكرو غرام /100مل من البلازما يدل على فقر الدم بنقص الحديد .

اما النوع الثاني فهو الحديد المقترن بالترانسفرين وهذا الارتباط يدعى السعة الاجمالية لارتباط الحديد Iron binding capacity .

وتتراوح قيمتها 300-350 ميكروغرام / 100مل .

ان الحديد المأخوذ بالغذاء او المأخوذ دوائياً اما ان يكون ثنائي التكافؤ (حديدوز Ferrous) Fe^{+2} , او ثلاثي التكافؤ (حديديك Ferric) Fe^{+3} , وان الحديد ثلاثي التكافؤ يحول الى ثنائي التكافؤ في الجهاز الهضمي بوجود الحامض المعدي وفيتامين C ومجاميع الثايول والمجاميع المختزلة الاخرى في الجهاز الهضمي . يمتص الحديد من جميع الامعاء ولكن غالباً من الجزء العلوي حيث يتحد مع ترانسفرين transferrin وهو (بيتا 1 كلوبيولين يرتبط بذرتين حديد لكل جزيئة) , ينتقل الترانسفرين الى بلازما الدم حيث يكون الحديد مرتبطاً ارتباطاً غير قوياً مع الكلوبيولين ولذلك يمكن تحريره الى أي من الخلايا النسيجية , ويرسب الحديد الفائض في الدم في كل خلايا الجسم ولكن بصورة خاصة في الشبكة البطانية Reticuloendothelial وفي نسيج متن الكبد حيث يتحد في سايتوبلازم هذه الخلايا مع بروتين الابوفريتين apoferritin الذي بأمكانه ان يحمل كميات مختلفة من الحديد ويسمى الحديد الذي يخزن في الفيريتين بحديد الخزن storage iron . كما تخزن كميات من الحديد على شكل هيموسيدرين hemosiderin في الخلايا عندما لا تستطيع مخازن الفيرتين استيعابه .

ان الترانسفرين له خاصية متميزة وهي ارتباطه بالمستقبلات الموجودة في اغشية خلايا ارومات كريات الدم الحمر في نخاع العظام ثم يلتقم endocytosis لكي يقوم بأيصال الحديد مباشرة الى مايتوكوندريا هذه الخلايا حيث يركب منه الهيم . وحينما ينتهي عمر كريات الدم الحمراء وتدمر يبتلع الحديد الذي يتحرر منها من قبل المونوسايت وخلايا البلعمة حيث من الممكن ان يخزن مع الفيريتين او يعاد استعماله لتكوين الهيموكلوبين . وعموماً يطرح يومياً كمية مساوية للكمية التي يمتصها الجسم 1-1,5 ملغم وبذلك يوجد توازن بين الممتص والمطروح من الحديد يومياً .

الادوية التي تستخدم في علاج فقر الدم

مركبات الحديد :-

1- مركبات الحديد التي تستخدم عن طريق الفم ومنها :-

- سلفات الحديدوز Ferrous sul fate
- سلفات الحديدوز منزوع الماء anhydrous Ferrous sulfate
- فيومارات الحديدوز Ferrous fumarate
- كلوكونات الحديدوز Ferrous gluconate
- سترات الحديديك ferric citrate

- هايدروكسيد الحديديك الغروي colloidal ferric hydroxide

- كما تستخدم مركبات اخرى مثل

سكسنات الحديدوز ferrous succinate

iron choline citrate

معقد الحديد – الكالسيوم iron calcium complex

ferric ammonium citrate

iron hydroxyl polymaltose .

ان املاح الحديدوز افضل امتصاصاً من املاح الحديدك . كما ان تهيج المعدة والامساك واصطباغ الاسنان والطعم المعدني في الفم هي اشيع الأعراض الجانبية لمركبات الحديد الفمية وترتبط بكمية الحديد المأخوذة ، ان هذه المستحضرات قد تستخدم مع ادوية اخرى منها الفيتامينات, الأحماض الأمينية والمعادن الاخرى .

2- مركبات الحديد التي تستخدم عن طريق الحقن

وتستخدم هذه المركبات حينما لا يستطيع المريض تعاطي المستحضرات الفمية او حينما تحدث له المستحضرات الفمية تهيجاً معدياً وقيئاً شديداً، او حينما يكون مستوى الانخفاض في الحديد شديداً ومن مركبات الحديد التي تعطي حقناً :-

- Dextran iron 250ملغم/5مل

- Iron sorbitol citric acid 250ملغم / 5مل

عند الإعطاء العضلي يجب ان يحقن الدواء عميقاً في كتلة عضليه كبيرة لتفادي تسرب الدواء تحت الجلد لانه يؤدي الى ظهور بقع سوداء قد لا تزول .

الأعراض الجانبية تشمل الألم وتلون الجلد في منطقة الحقن وربما تكون خراجات . وقد تحدث مركبات الحديد التي تعطى عن طريق الحقن اعراضاً جهازية منها الحمى والصداع وألام المفاصل وخفقان وألم صدر وضيق نفس وتورم بعض الغدد اللمفية وطعم معدني في الفم ويجب تجنب Iron-sorbitol في المرضى الذين يعانون من أمراض كلوية ، وان التفاعلات التأقية معه أكثر منها مع الـ Iron dextran ، كما ان الاعراض الجانبيه اكثر حدوثاً عند الإعطاء الوريدي مقارنة بالإعطاء العضلي .

التسمم بالحديد

التأثيرات الحادة الناجمة عن تعاطي كميات سامة من الحديد (أي جرعة اكثر من 1 غم ، وعادة ما تكون جرعة 5-10 غرام قاتلة) تظهر خلال 30-60 دقيقة وتتضمن ألم بطني , غثيان , قيء , حماض ورهط قلبي وعائي collapse ، يليها الاغماء والموت في حال عدم العلاج , يصاحب الحالة تلف نسيجي شديد في المسلك المعدي المعوي والكبد والكلى (تقرح الامعاء , وتنخر خلايا متن الكبد واحتقان وعائي كلوي وتنكس

نبيبات الكلية) ، يتضمن العلاج غسل المعدة والحقن الوريدي للمواد الخالبة(اللاقطه) chelating للحديد مثل ديفروكسامين deferoxamine , وعلاج وهط collapse الدورة الدموية وتعويض السوائل والاملاح وتعديل حموضة الدم ، اما التعاطي المزمن لكميات فائضة عن الحاجة فيؤدي الى ترسب الحديد في الانسجة وحصول تلف نبيبي يتطور الى تليف فضلاً عن تلون الجلد وحصول الداء السكري ربما لما يحصل من تلف وتليف في البنكرياس .

حامض الفوليك Folic acid

ان نقص الفوليت ربما يحدث بسبب:

- زيادة الحاجة اليه كما في حالات الحمل والإرضاع
- قلة امتصاصه بسبب وجود حالات مرضية في الأمعاء
- الإدمان على الكحول
- العلاج بالادوية المثبطة لانزيم داي هايدروفوليت ردكتيز مثل الميثوتركسيت والترايميثوبريم .

ينتج عن نقص حامض الفوليك megaloblastic anemia التي تتسبب عن نقص تصنع البيورنات والبايرامدينات والتي تؤدي الى عدم قدرة النسيج المولد لكريات الدم الحمر لان يصنع الحامض النووي DNA ليتكاثر . وان نفس الحالة قد تحدث عن نقص فيتامين B_{12} .

عموماً ان الحاجة اليومية لحامض الفوليك هي 50 مايكوغرام / يوم وان خزين الجسم من حامض الفوليك هو 5-10 غرام ، نصفه في الكبد . حامض الفوليك يمتص بشكل جيد من منطقة الصائم jejunum في الامعاء , ويطرح في البول والغائط ولم تسجل أعراضاً جانبية عند استخدامه فمياً .

فيتامين B_{12} (سيانوكوبلمين cyanocobalamin) Vitamin B_{12}

ان نقص فيتامين B_{12} ينجم اما عن نقصه في الغذاء او ضعف امتصاصه لفشل الخلايا الجداريه المعديه parietal cell من انتاج العامل الداخلي (مثل فقر الدم الخبيث) او فقدان فعالية المستقبلات الضرورية لاخذ الفيتامين من الامعاء . كما ان متلازمة سوء الامتصاص او ازالة جزء من المعدة يؤدي الى نقص الفيتامين . بالإمكان إعطاء فيتامين B_{12} عن طريق الفم او العضل او الحقن تحت الجلدي العميق(لفقر الدم الخبيث pernicious) . ان اعطاء حامض الفوليك بمفرده في علاج megaloblastic anemia ربما يؤدي الى إخفاء الحاجة الى فيتامين B_{12} وذلك يؤدي الى اضطرابات عصبية شديدة لذا فأن هذا النوع من فقر الدم يجب ان يعالج بخليط من الاثنين . لم تسجل اعراضاً جانبية لهذا الفيتامين .

ايرثروبويوتين Erythropoietin

الايرثروبويوتين هو بروتين سكري ينتج طبيعاً من قبل الكلية و ينظم تكاثر الخلايا الحمر وتمايزها في نخاع العظم . لقد حضر الدواء بالهندسة الوراثية بتقنية الحامض النووي recombinant DNA ويستخدم بفعالية في علاج فقر الدم الذي يحدث في المراحل الأخيرة من امراض الكلية او فقر الدم المصاحب لمرض نقص المناعة المكتسب وكذلك فقر الدم في بعض مرضى السرطان , وربما يتطلب إعطائه مع مستحضرات الحديد . الايرثروبيوتين يعطى عن طريق الوريد في مرضى الديلزة الكلوية ولكن يعطى تحت الجلد في الحالات الأخرى . الاعراض الجانبية : تتضمن ارتفاع ضغط الدم الذي ربما ينجم عن زيادة المقاومة المحيطية او زيادة لزوجة الدم .

الفصل السابع

أدوية الغدد الصماء

Endocrine Pharmacology

أدوية الغدد الصماء Endocrine pharmacology

مقدمـــــــــه :

تتم السيطرة على إفراز الغدة النخامية pituitary بإشارات عصبية وهرمونية . حيث تتم السيطرة على الإفراز من الفص الخلفي للنخامية بإشارات عصبية من تحت المهاد hypothalamus ، أي أن ارتباط الفص الخلفي من النخامية بتحت المهاد هو ارتباط عصبي ، أما الفص الأمامي للغدة النخامية فتتم السيطرة عليه بواسطة هرمونات أو عوامل محررة أو مثبطة تفرز من الغدة تحت المهاد وتنتقل عبر أوعية دموية تسمى الأوعية البابية المهادية – النخامية ، ومن هرمونات تحت المهاد .

1- الهرمون المحرر لموجه الغدة الدرقية thyrotropin – releasing hormone (TRH) الذي يحفز تحرر الهرمون المحفز للغده الدرقيه TSH من الغده النخاميه

2- الهرمون المحرر لموجه قشرة الغدة الكضرية corticotrophin – releasing hormone الذي يحفز تحرر الهرمون المنبه لقشرة الغدة الكضرية (ACTH) من النخاميه

3- الهرمون المحرر لهرمون النمو growth hormone releasing hormone (GH-RH) الذي يحفز تحرر هرمون النمو .

4- الهرمون المثبط لهرمون النمو growth hormone inhibition hormone (GH-IH) وهو نفس هرمون السوماتوستاتين somatostain الذي يثبط إفراز هرمون النمو .

5- الهرمون المحرر لموجة غدد القند (المبايض والخصى) gonadotropin releasing hormone (Gn-RH) الذي يحفز تحرر الهرمون المحفز للجريبات FSH والهرمون اللوتيني LH من النخاميه .

6- الهرمون المثبط للبرولاكتين prolactin inhibitory hormone الذي يثبط إفراز هرمون البرولاكتين.

هرمونات الغدة النخامية

هرمونات الفص الأمامي للغدة النخامية

1- هرمون النمو growth hormone الذي يحفز نمو كل خلايا وأنسجة الجسم تقريبا.

2- هرمون المنبه لقشرة الغدة الكضرية (ACTH) ويحفز إفراز هرمونات قشرة الغدة الكضرية .

3- الهرمون المنبه للغدة الدرقية thyroid stimulating hormone (TSH) ويحفز إفراز هرمونات الغدة الدرقية .

4- الهرمون المنبه للجريبات follicle stimulating hormone (FSH) الذي يحفز نمو الجريبات في المبيضين قبل الاباضة ويحفز تكوين النطف في الخصيتين وقد يسمى نفس الهرمون في الذكور الهرمون المحفز لتكوين النطف spermatogenesis stimulating hormone (TSH)

5- الهرمون اللوتيني أو الملوتن luteinizing hormone يقوم بدور مهم في إحداث الاباضة وإفراز الهرمونات الجنسية في الإناث وإفراز التستستيرون من الخلايا بين النبيبات في الذكور ويسمى نفس الهرمون في الذكور بالهرمون المحفز للخلايا البينية interstitial cell stimulating hormone (ICSH) .

6- البرولاكتين prolactin وهو الهرمون الذي يحفز نمو الثديين وإفراز الحليب .

هرمونات الفص الخلفي للغدة النخامية

1- فازوبرسين vasopressin او الهرمون المانع للابالة Antidiuretic hormone (ADH) يحفز إعادة امتصاص الماء من الكليتين للاحتفاظ بماء الجسم وفي تراكيزه العالية يسبب تضيق الأوعية الدموية وارتفاع ضغط الدم .

2- اوكسيتوسين oxytocin ويقلص هذا الهرمون عضل الرحم عند الولادة ويساعد على خروج الجنين كما انه يقلص الخلايا العضلية الظهارية في الأثداء مؤديا الى طرح الحليب .

الهرمونات المعوضة والادويه المحفزة والمثبطة للإفراز النخامي

هرمون النمو (GH)Growth hormone

ان فرط إفراز هرمون النمو يؤدي الى الضخامة gigantism في الأطفال ومرض ضخامة الأطراف acromegaly في البالغين, اما نقص إفرازه فأنه يؤدي الى التقزم النخامي pituitary dwarfism.

المستحضرات والاستخدامات السريرية :

ان أهم استخدامات هرمون النمو هو علاج حالة التقزم النخامي حيث يعطى بجرعة 0,03 – 0,07 ملغم/ كغم (0,16-0,06 وحدة / كغم) عن طريق العضل أو تحت الجلد 3 مرات أسبوعيا حتى عمر 20-25 سنة . ان هرمون النمو يتمتع بخصوصية عالية حيث ان هرمون النمو للحيوانات ضعيف الفعل في الإنسان , كما ان اخذ هرمون النمو من الغدد النخامية لجثث الموتى قد منع استخدامه بسبب احتمال انتقال العديد من الإصابات الفايروسية المميتة . لقد صنع هرمون النمو بتقنية الحامض النووي recombinant DNA technique ويستخدم الآن. يحضر هرمون النمو على شكل فيالات للحقن تحت الجلد او في العضل تحوي 4،12،16،36 وحدة .

سوماتوستاتين

هو ببتيد يتكون من 14 حامض أميني يثبط إفراز هرمون النمو GH والهرمون المحفز للدرقية TSH والبرولاكتين من النخامية كما انه يثبط الأنسولين والكلوكاكون وإفرازات المسلك المعدي المعوي بما فيها الكاسترين وحامض الهيدروكلوريك كما انه يقبض أوعية الطحال والكبد والجهاز البولي . ان إقلاله للجريان الدموي في ظهارة الجهاز الهضمي دفع لاستخدامه للسيطرة على نزف دوالي المريء ونزف القرحة الهضمية كما ان له فائدة في منع الحماض الكيتوني لمرض السكري باثباط إفراز الكلوكاكون وهرمون النمو ، لقد تحدد استخدامه في مرض ضخامة الأطراف بسبب قصر فترة فعله وقلة خصوصيته Specificity ،السوماتوستاتين محضر كحقن بحجم 3 مل تحوي 250 مايكروغرام سوماتوستاتين , يستخدم لنزوفات الجهاز الهضمي بجرعة 250 مايكروغرام حقنة وريدية يعقبها 3 ملغم بالتسريب الوريدي على مدى 12 ساعة .

اوكتريوتايد

ان هذا الدواء أقوى أربعين مرة من السوماتوستاتين في اثباط إفراز هرمون النمو كما انه أطول فعلاً ويفضل استخدامه في ضخامة الأطراف والإسهال الإفرازي الذي يصاحب السرطانات ومرض نقص المناعة المكتسب والسكري وعلاجات السرطانات الكيمياوية ، وفائدته في الإسهال تأتي من خلال اثباطه إفراز الهرمونات التي تزيد إفرازات الظهارة المعوية .

يستخدم الاكتريوتايد بداية بجرعة 50-100 مايكروغرام تحت الجلد مرتين يومياً تزاد حتى 500 مايكروغرام ثلاث مرات يومياً ، ويستخدم بجرعة 100 مايكروغرام يليه 25 مايكروغرام / ساعة لإيقاف النزف الكبدي ونزف الدوالي المريئية .

المستحضرات : امبولات للحقن بحجم 1 مل تحوي 50 و 100 مايكروغرام

الأدوية المستخدمة للسيطرة على إفراز البرولاكتين

البروموكربتين Bromocriptine

انه احد مشتقات الاركوت المصنعة (2- برومو – الفا - اركوكربتين) , وهو شاد قوي للدوبامين وان اغلب خصائصه تعود الى هذه الفعالية , البروموكربتين له فعل شاد لمستقبل الدوبامين 2 (D2) ولكن في مناطق معينة من الدماغ يعمل كشاد جزئي أو ضاد لمستقبلات الدوبامين 1 (D1) كما انه أيضا غالق ضعيف لمستقبلات ألفا الادرينالية .

الفعاليات الدوائية للبروموكربتين : البروموكربتين

- يقلل إفراز البرولاكتين من الغدة النخامية .
- يزيد إفراز هرمون النمو في الأشخاص الأصحاء ولكن يقلل إفراز هرمون النمو لدى المصابين بتضخم الأطراف نتيجة الأورام النخامية.
- له فعل مشابه الى الليفادوبا على الجهاز العصبي المركزي (مضاد للباركنسون) .
- يحدث الغثيان والقيء نتيجة تحفيز المستقبلات الدوبامينية في مستقبل القداح الكيمياوي CTZ .
- يحدث انخفاض ضغط الدم نتيجة الاثباط المركزي لمنعكسات الوضع فضلاً عن غلقه الضعيف لمستقبلات ألفا المحيطية .
- يقلل من حركة الجهاز المعدي المعوي .

استخدامات البروموكربتين

يستخدم البروموكربتين لعلاج العقم المتسبب عن فرط إفراز البرولاكتين وانقطاع الطمث الناجم عنها ، تكون الاستجابة له سريعة خلال بضع أسابيع ، ويجب إيقافه عند حصول الحمل ، يعطى بجرعة 2,5 الى 10 ملغم يومياً.

كما يستخدم البروموكربتين في ضخامة الأطراف الناجمة عن سرطانات النخامية وهنا يتطلب استخدام جرع عالية (5 الى 20 ملغم / يوم) .

ويستخدم البروموكربتين في علاج الباركنسون حيث يعمل كشاد للمستقبلات الدوبامينية , غير ان إعطائه وحده لايكون فعالاً إلا بجرعة تصل 20 – 80 ملغم / يوم .

كما يعطى البروموكربتين لاثباط إفراز الحليب وتورم الأثداء بعد الولادة .

فقط 3/1 من الجرعة المعطاة فمياً تمتص , كما ان أيض المرور الأول يقلل من التوافر الحيوي للدواء , تطرح مؤيضاته بشكل رئيسي في الصفراء , عمر النصف البلازمي 7 ساعات .

الأعراض الجانبية : تقسم الى أعراض مبكرة مثل الغثيان والقيء والإمساك وانسداد الأنف , وانخفاض الضغط الوضعي وأعراض متأخرة مثل تغيرات سلوكية واختلاطات ذهنية وهلوسة وذهان .

المستحضرات : يحضر البروموكربتين على شكل حبوب تحوي 1,25 و 2,5 ملغم

الكونادوتروبينات Gonadotropins(Gn)

لهرموني FSH و LH العديد من الوظائف على الجهازين التناسليين الذكري والأنثوي وان اختلال إفراز هذين الهرمونين يؤدي الى تأخر البلوغ او البلوغ المبكر في الذكور والاناث . كما ان نقص افرازهما بعد البلوغ يؤدي الى انقطاع الطمث والعقم في النساء وضعف الانطاف وفقدان الرغبة الجنسية والعقم في الذكور , كما ان زيادة إفرازهما في الأنثى البالغة يؤدي الى المبايض متعددة الأكياس polycystic ovary .

المستحضرات :- كل الكونادوتروبينات تعطى عن طريق الحقن العضلي , وتتأيض بشكل جزئي وتطرح بشكل رئيسي في البول وعمر النصف لها 2-6 ساعات .

- **مينوتروبين Menotropins** (**FSH+LH**) ويستحصل عليه من بول النساء بعد الحيض محضر على شكل امبولات تحوي 150 وحدة (75 وحدة FSH و 75 وحدة LH) أو 300 وحدة (150 وحدة FSH و 150 وحدة LH) .

- **يوروفوليتروبين Urofollitropin أو مينوتروبين Menotropin**

وهو عبارة عن هرمون FSH نقي محضر على شكل امبولات تحوي 75 أو 150 وحدة وهذا المستحضر يفضل على المستحضر الأول لتحفيز المبيض في النساء اللواتي لديهن أمراض مبيضية أو المبيض متعدد الأكياس , كما شار الى انه الأفضل لحصد البيوض لغرض الإخصاب في الأنابيب .

- **كونادوتروبينات المشيمة البشرية Human Chorionic gonadotropin(HCG)** وله فعل LH حيث انه هرمون تفرزه المشيمة يحتوي على 237 حامض أميني على شكل سلسلتين وزنه الجزيئي 38000 يطرح في بول الأم حيث يستخلص منه .

الاستخدامات :-

- انقطاع الطمث والعقم

عندما يكون العقم بسبب نقص النخامية , تعطى الكونادوتروبينات لإحداث الاباضة . يعطى حقنه واحدة من المينوتروبين (75 وحدة FSH و 75 وحدة LH) أو (75 وحدة FSH نقي) عن طريق العضل يومياً لمدة 10 أيام يليها في اليوم التالي حقن 10,000 وحدة من HCG . الاباضة تحصل خلال 24-48 ساعة القادمة في 75% من الحالات ، وقد يزداد احتمال الحمل المتعدد والإجهاض .

- نقص وظائف الخصى بسبب نقص إفراز الكونادوتروبينات Hypogonadotrophic hypogonadism تتميز الحالة بتأخر البلوغ أو خلل الانطاف مؤدية الى قلة أعداد النطف والعقم يبدأ بحقن 1000-4000 وحدة من HCG عضلياً 2-3 مرات كل أسبوع (لتحفيز إفراز التستستيرون) ثم يتم إنقاص الجرعة , على أي حال ان الاستمرار بالعلاج لمدة 6 – 12 شهر قد يكون مثالياً لكنه ليس خال من السلبيات .

- عدم نزول الخصى Cryptorchism

عدم نزول الخصى يسبب العقم وربما يهيئ سرطان الخصى العلاج الجراحي / الطبي ضروريا. على أي حال إنزال الخصى من الممكن ان يحدث بتحفيز إفراز الاندروجينات بهرمون HCG بين عمر 1-7 سنوات . إذا لم يكن هناك انسدادات تشريحية يعطى 1000-2000 وحدة من HCG عضلياً 2-3 مرات اسبوعياً حتى نزول الخصى . ويجب الاتجاه صوب الجراحة ان لم تنزل الخصى بعد 2- 6 أسابيع من العلاج .

- يستخدم المينوتروبين (FSH+LH) أو (FSH نقي) لإنضاج عدة من البيوض لحصدها لإغراض الإخصاب في الأنابيب IVF .

الأعراض الجانبية :-

قد يحصل فرط تحفيز وحمل متعدد وقد يؤدي الى تكيس المبايض والألم في أسفل البطن وربما نزف المبايض , البلوغ المبكر يعتبر إحدى الأعراض الجانبية لإعطاء الكونادوتروبينات في الأطفال الذكور كما سجلت حالات

حساسية وأورام معتمدة على الهرمونات مثل أورام الثدي والبروستات كما ويحصل صداع واستسقاءات وتغيرات سلوكية .

- **الهرمون المحفز لموجة القند Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH)**

صنع هرمون GnRH ليستخدم للحقن وريدياً (100 مايكروغرام) لتحفيز إفراز LH و FSH وما يليها من زيادة إفرازات هرمونات الخصى في الذكور أو المبايض في الإناث , ان له عمر نصف بلازمي قصير 4-8 دقائق بسبب الايض السريع ويستخدم لإغراض تشخيصية لمحور تحت المهاد – النخامية – القند ، لتمييز نقص القند الأولي عن الثانوي . على أي حال قد يستخدم بواسطة مضخات مبرمجة الجرعة لعلاج العقم وتأخر البلوغ وعدم نزول الخصى .

لقد حضرت عدة نظائر للـ GnRH طويلة المفعول مثل بسرلين Beserelin , كوسرلين Goserelin , ليوبرولايد Leuprolide , نافارلين Nafarelin , هسترلين Histrelin حيث أنها 15- 150 مرة أكثر فعالية من GnRH الطبيعي وأطول فعلاً (عمر النصف البلازمي لها 2- 6 ساعات) بسبب الفتها العالية للمستقبلات ومقاومتها للأيض . أنها تزيد إفراز الكونادوتروبينات ابتداءاً , ولكن بعد 1-2 أسبوع تسبب فقدان حساسية وقلة أعداد مستقبلات الكونادوتروبينات مؤدية الى اثباط وظائف الخصى والمبايض وتتوقف الاباضة وتكوين النطف وتعود هذه الوظائف الى سابق عهدها بعد شهرين من قطع العلاج . تستخدم هذه الأدوية كرذاذ انفي أو بالحقن تحت الجلد في حالات البلوغ المبكر ، تثخن بطانة الرحم والسرطانات المرتبطة بالهرمونات .

- **الهرمون المحفز للدرقية TSH**

ليس له استخداماً علاجياً ويستخدم الثايروكسين في نقص الدرقية حتى وان كان سببه نقص إفراز TSH ، ولكن قد يستخدم تشخيصياً لتفريق خلل إفراز الدرقية الأولي من الثانوي .

- **الهرمون المحفز لقشرة الغدة الكظرية**

لقد حضر هرمون ACTH بالتجفيد ACTH lyophilization ، ويستخدم لنفس دواعي استخدام الستيرويدات القشرية للغدة الكظرية ولكن استخدامه محدود جداً ، كما حضرت مستحضرات صناعية مثل كوسينتروبين cosyntropin الذي يحوي (0,25 ملغم = 25 وحدة) ويفضل على ACTH الطبيعي ، ويعطى بالتسريب الوريدي لإغراض تشخيصية .

أدوية الغدة الدرقية

يقتضي المحافظة على المستوى الطبيعي لهرمونات الغدة الدرقية للحفاظ على مستوى الأيض في الجسم ، وان هذه الغدة تقع تحت سيطرة الهرمون المنبه للغدة الدرقية (TSH) النخامي الذي يقع هو الآخر تحت سيطرة الهرمون الموجه للغدة الدرقية (TRH) . ينتقل هرمون TRH من تحت المهاد الى النخامية عبر الدورة البابية المهادية –النخامية ويحفز خلايا النخامية على إفراز TSH من خلال رسل ثانية منها الفوسفولابيز C وايونات الكالسيوم وثنائي أسيل الكليسرول.

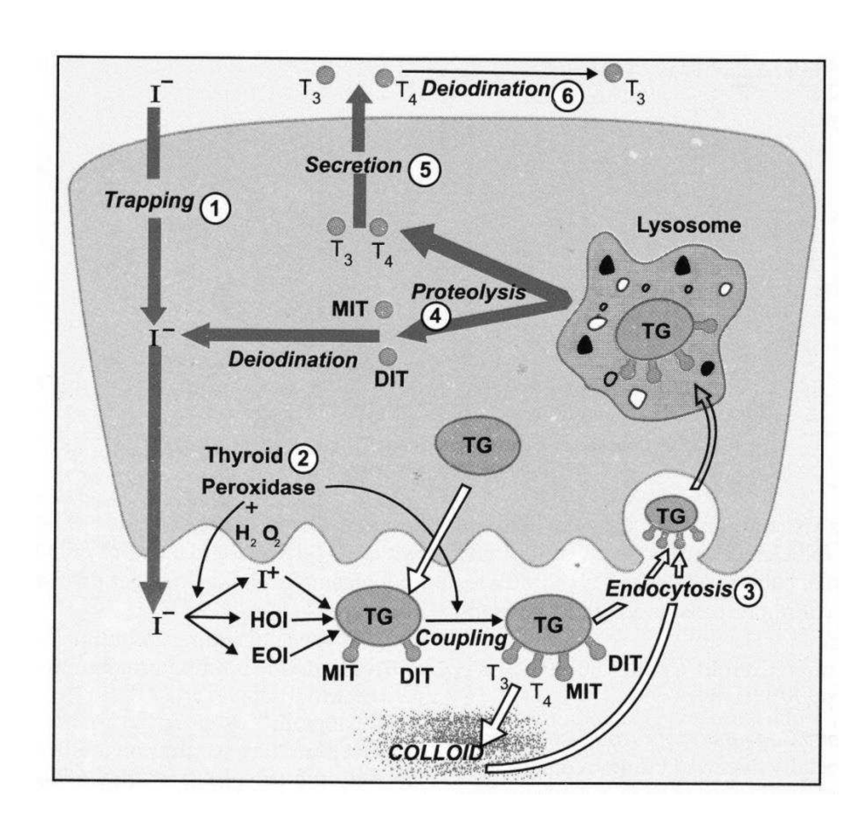
ان هرمون TSH النخامي هو بروتين سكري وزنه الجزيئي 2800 وله العديد من التأثيرات على الغدة الدرقية ومنها : انه يزيد من تحلل الكلوبيولين الدرقي المخزون في الدرقية مؤديا الى تحرر الهرمونات الدرقية الى الدم ، يزيد من فعالية مضخة اليود وسرعة اقتناص اليود من قبل الغدة ويزيد من مستواه داخل خلايا الغدة ، يزيد إرتباط اليود للتايروسين واقتران التايروسينات المرتبطة باليود مع بعضها لتكوين الثايروكسين والثايرونين ثلاثي اليود ، يزيد من حجم الخلايا الدرقية وفعاليتها وإفرازها ويحدث تغيرات تركيبية فيها لخدمة

الفعالية والإفراز، وان هذه التأثيرات قد تتطلب أيام وأسابيع باستثناء تحلل الكلوبيولين الدرقي وتحرر هرمونات الدرقية الذي يحصل خلال 30 دقيقة وعموما فان هرمونات الغدة الدرقية تعمل بالتغذية الراجعة لاثباط إفراز هرمون TSH النخامي وهرمون TRH المهادي .

الغدة الدرقية التي تقع تحت الحنجرة مباشرة على جهتي القصبة الهوائية والى الأمام منها وتفرز هرمونين هما الثايروكسين thyroxine(T4) والثايرونين ثلاثي اليود triiodothyronine (T3) المهمين في سرعة الايض في الجسم .

عموما يكون الثايروكسين 93% من الإفراز الدرقي والثايرونين ثلاثي اليود 7% غير ان معظم الثايروكسين يتحول الى الثايرونين ثلاثي اليود في الانسجة حيث ان الثايرونين ثلاثي اليود اشد فاعلية باربعة اضعاف من الثايروكسين غير ان نسبته في الدم اقل وعمر النصف له اقصر .

ان الخطوة الاولى في تكوين هرومونات الدرقية هي تحول ايونات اليود الى يود مؤكسد (I_3^- او I^o) ليكون قادرا على الاتحاد مع الحامض الاميني التايروسين ان الاكسدة تتم بواسطة انزيم بيروكسيديز ثم بعد ذلك يتم الحاق اليود بالتايروسين (يودنة التايروسين iodination) ليكون التايروسين احادي اليود و التايروسين ثنائي اليود . وحينما يرتبط التايروسين احادي اليود مع التايروسين ثنائي اليود يتكون الثايرونين ثلاثي اليود وحينما ترتبط جزيئتان من التايروسين ثنائي اليود مع بعضها يتكون الثايروكسين ويعتقد ان هذه العملية تتم ايضا بواسطة انزيمات البيروكسيديز ثم تقوم انزيمات البروكسيديز بتحرير T4,T3 من الثايروكلوبيولين ، حيث ان T4,T3 تكونت نتيجة ارتباط اليود بالتايروسين وهو ضمن سلسلة الثايروكلوبيولين والثايروكلوبيولين الدرقي هو بروتين كبير وزنه الجزيئي 660000 دالتون ويخزن في عنبات الدرقيه acini (شكل رقم 24)، عند دخول الثايروكسين والثايرونين ثلاثي اليود الى الدم يرتبط معظمهما ماعدا 1% مع البروتينات البلازمية (الكلوبيولين) وبدرجة اقل مع الالبومين ، وبسبب هذه الالفة العالية لبروتينات البلازما يكون تحرر T4,T3 بطئ ويدخلان الى الخلايا الوظيفية نفسها ويستعملان ببطئ خلال فترة ايام واسابيع ولهذين الهرمونين دورا واسعا في الفعاليات الايضية لكل انسجة الجسم تقريباً .



شكل رقم 24 : رسم توضيحي يمثل تصنيع هرمونات الغده الدرقيه

الهرمونات االمعوضة والادويه المحفزة والمثبطة للافراز الدرقي

نقص افراز الدرقية

تعطى هرمونات الدرقية لتعويض نقص افراز الغدة .

- ليفوثايروكسين levothyroxine وهو مركب مصنع بلوري محضر كحبوب للاستخدام عن طريق الفم تحوي 500ر0-3ر0 ملغم كما انه محضر بالتجفيد lyophilized للاذابة والحقن .
- **الغدة الدرقية المجففة desiccated thyroid**

وهو مسحوق مجفف من الغدة على شكل حبوب 15-300 ملغم تتم معايرة المستحضر بواسطة محتواه من اليود او المعايرة بايولوجية وان المعايره البايولوجيه تعد الافضل لان الكثير من المركبات الحاوية على اليود في الغدة تعتبر غير فعالة .

- **لايوثايرونين Liothyronine** : وهو مركب محضر كيمياوياً بلوري تم تحضيره للاستخدام الفمي 5-25 مايكرغرام .
- لايوتركس Liotrix : وهو عبارة عن مزيج من T4 , T3 بنسبة 4 :1 .
- **دكستروثايروكسين dextrothyroxin** : وهذا الدواء يستخدم لخفض الكوليسترول في الدم ولوحظ ان له ربع فعالية ليفو ثايروكسين L-thyroxine على سرعة الايض في الجسم ، وسجلت للدواء اعراض جانبية

عديدة منها الجلطة لدى مرضى الشريان التاجي ولا نظامية القلب ، كما ان فعاليته في هذا الجانب تجعله اقل كفائة من العديد من الادوية الاخرى .

ليفو ثايروكسين لايوثايرونين

زيادة افراز الدرقية

حينما يكون هنالك زيادة في نشاط وافراز الدرقية او فرط افراز الدرقية التسمم الدرقي thyrotoxic فان الهدف العلاجي سيكون منصبا على منع تصنيع او افراز الهرمونات الدرقية .

- **استئصال جزء او كل الغدة الدرقية**

وتستخدم طريقتان لهذا الغرض هي الجراحة او اعطاء اليود المشع (iodide ^{131}) وان الاختيار يعتمد على خبرات المراكز العلاجية وعمر المريض وحالته ، عند استخدام (I^{131}) فانه يؤخذ ويتركز في الغدة بنفس طريقة اخذ الغدة لليود العادي ، كما ان الغدة المفرطة الافراز يكون اخذها لليود اعلى من الغدة الطبيعية حيث لوحظ ان الغدة الطبيعية تأخذ فقط 40 % من الجرعة المعطاة والغدة المفرطة الإفراز تأخذ 80% او اكثر . ان اليود المشع يشع اشعاع بيتا الذي يحطم الظهارة الغدية ، بينما تكون الكمية القليلة الماخوذة من قبل اجهزة الجسم الاخرى لها تأثير قليل ولا تحدث تلفا نسيجيا . كما ان اليود المشع فعال ايضا في علاج سرطان الغدة الدرقية ولكن ثمة خطر عند استخدام اليود المشع فان الغدة التي يرتفع خزنها من الهرمونات قد تحرر كمية كبيرة منها عند تحطيم الظهارة الغدية باليود المشع مما يؤدي مايسمى عصف الدرقية thyroid storm لذا يجب محاولة غلق تصنيع الهرمونات واحداث نضوب الغدة قبل استخدام اليود المشع . كما ان اليود لا ينبغي ان يستخدم من قبل الحوامل لانه يعبر المشيمة ويحدث اضرارا في انسجة الجنين خصوصا الغدة الدرقية ، كما انه لا يستخدم في الاطفال .

- **غلق اخذ اليود من قبل الغدة :**

تستخدم مركبات CLO_4 و SCN التي تشابه ايونات الهاليدات في الابعاد dimensions وتوزيع الشحنة distribution of charge وربما تعمل غالقات تنافسية compitative blockers لآلية احتجاز اليود من قبل الدرقية ، غير ان SCN يحدث انخفاضا ملحوظا في الضغط وله تأثيرات سامة في الاستخدام الطويل ، اما كلورات البوتاسيوم $KClO_4$ فربما تحدث فقر الدم اللاتكويني aplastic anemia عند الاستخدام الطويل .

- **اثباط تصنيع هرمونات الدرقية**

بالامكان اثباط تصنيع هرمونات الدرقية اما بغلق ارتباط اليود بالتايروسين او اثباط ارتباط التايروسينات الحاملة لليود لتكوين T4,T3 . الثايويوريا thiourea والثايونميدات thionamides تستخدم لهذا الغرض ولكن تأثيرهما بطيء وتقضي مرور عدة اسابيع من العلاج للوصول الى اقصى التأثير ، يستخدم من الثايونميدات: البروبيل ثايويوراسيل propylthiouracil بجرعة 200-300 ملغم وميثيمازول methimazole وكاربيمازول carbimazole بجرعة 20-30 ملغم .

ان مركبات الثايونميدات تثبط ارتباط اليود بالتايروسين كما انها تمنع اقتران التايروسينات الحاملة لليود مع بعضها فضلا من ان بروبيل ثايويوراسيل يمنع تحول T4 الى T3 ، ان اعمار النصف لها (ساعات) لذلك يتطلب اعطائها بعدة جرع يوميا .

ان هذه الادوية قد تحدث اعراض جانبية منها انها تحدث فرط كريات الدم غير الحبيبية ، طفح جلدي ، استسقاء ، ارتفاع الحرارة وفي حالات نادرة التهاب الكبد وتورم الغدد اللمفية وفقدان الحس بالمذاق، كما ان اعطائها قد يؤدي الى الغاء التغذية الراجعة وزيادة افراز TSH وما يصاحبه من فرط تنسج الغدة ، كما انها تعبر المشيمة وتطرح في الحليب لذا فان الاطفال المولودين من امهات يتعاطين هذه الادوية قد يعانون من فرط تنسج الغدة ، وان الرضع ينبغي وضعهم على الرضاعة الصناعية عند علاج امهاتهم بالثايونميدات .

بروبيل ثايويوراسيل　　ميثيمازول　　كاربيمازول

- **غلق تحرر الثايروكسين**

يعتقد ان اليود يثبط الانزيمات التي تحرر الثايروكسين من الثايروكلوبين الدرقي ، كما ان جرعة عالية من اليود تغلق فعل TSH على الغدة لان الظهارة يصبح بها فرط تنسج وعموما حصول هذين التأثيرين وآليتهما تبقى غامضة ، ولوحظ عند العلاج باليود فان الغدة يصبح التعامل معها جراحيا أسهل ، وعموما استخدام اليود

لفترة طويلة غير ملائم لان الغدة تستطيع ان تتهرب من تأثير اليود ويعود افراز الثايروكسين الى حالته قبل العلاج .

ويعطى للعلاج : محلول اليود القوي strong iodine solution ، ويوديد البوتاسيوم او الصوديوم المشبع ، و لوكول ايودين lugol's iodine ، ومن هذه الادوية يعطى جرعة 60 ملغم من (I^-) في اليوم .

- **استخدام غالقات بيتا الادرينالية**

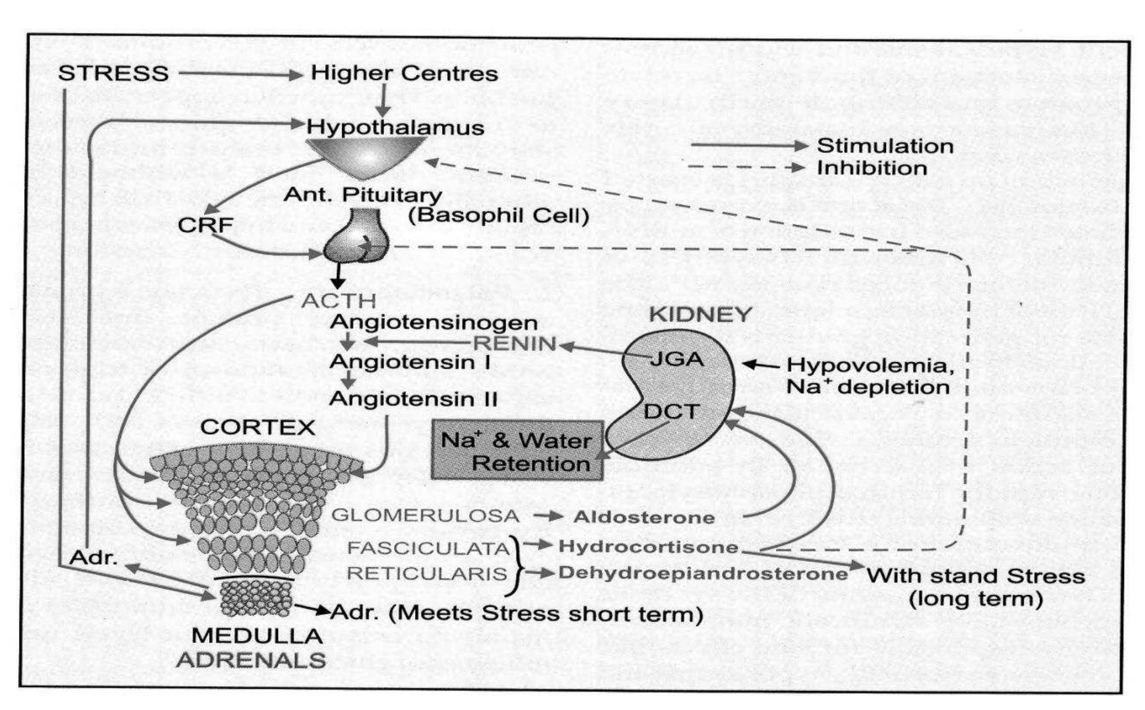
غالبا ماتستخدم غالقات بيتا الادرينالية مثل بربرانولول propranolol حيث لوحظ ان فرط الدرقية يتزامن مع ازدياد اعداد upregulation مستقبلات بيتا الادرينالية وان تأثير فرط افراز الدرقيه على القلب ناجمة عن هذا السبب .

أدوية الغدة الكضرية Adrenal gland

تتكون كل غدة من الغدتين الكضريتين adrenal gland من قسمين متميزين هما اللب medulla والقشرة ، يكون اللب الجزء المركزي من الغدة ويتعلق وظيفيا بالجهاز العصبي الودي وهو يفرز هرموني الابنفرين

ونورابنفرين استجابة لتنبيه الجزء الودي من الجهاز العصبي الذاتي ويولد هذان الهرمونان نفس التأثيرات التي يولدها تنبيه الجزء الودي من الجهاز العصبي الذاتي ، اما قشرة الغدة فتفرز مجموعة من الهرمونات تسمى الستيرويدات القشرية corticosteroids والتي تصنع من الكوليسترول حيث تفرز القشرة الهرمونات الستيرويدية القشرية المعدنية mineralocorticoid والهرمونات الستيرويدية القشرية السكرية glucocorticoids بالإضافة الى كميات من الهرمونات الجنسية خصوصا الاندروجينات androgens ، لقد سميت الستيرويدات القشرية المعدنية بهذا الاسم لأنها تؤثر بصورة خاصة على الشوارد electrolyles والسوائل وبصورة خاصة الصوديوم والبوتاسيوم ، كما سميت الستيرويديات القشرية السكرية بهذا الاسم لأنها تؤدي الى زيادة تركيز كلوكوز الدم فضلا عن أنها تؤثر على أيض البروتينات والدهون . لقد عزل أكثر من 30 ستيرويد تفرز من قشرة الغدة الكضرية ولكن الاثنين الأكثر أهمية فسلجية هما الالدستيرون aldesterone وهو الهرمون الستيرويدي المعدني الرئيسي والكورتيزول cortisol وهو الهرمون الستيروبدي السكري الرئيسي.

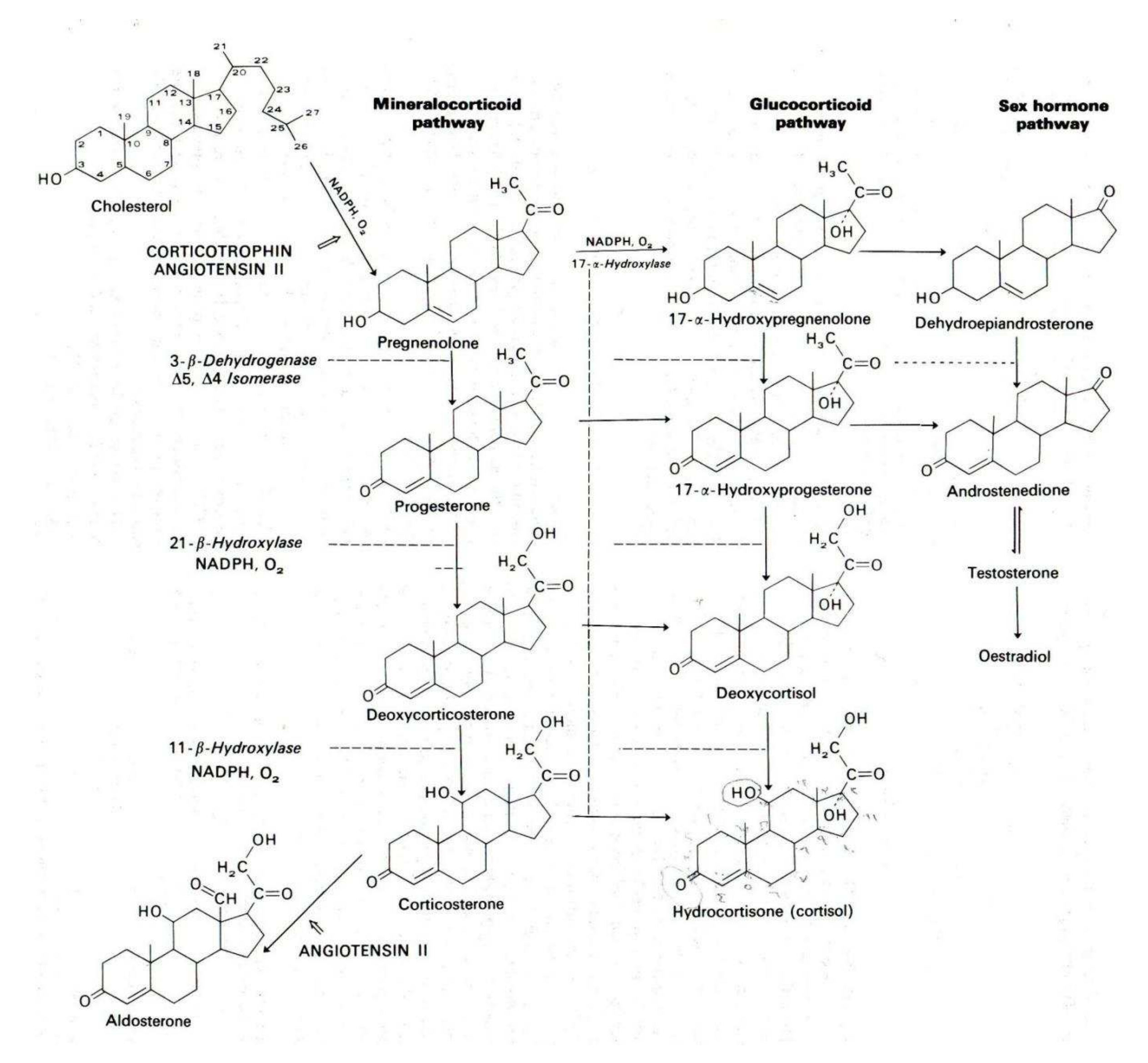
لقد عرف ان الالدستيرون يفرز من المنطقة الكبيبية zona glomerulosa للقشرة الكضرية وهي الطبقة الخارجية التي تقع تحت المحفظة مباشرة، ويفرز الكورتيزول والستيرويدات القشرية(شكل رقم 25، 26 ،27).



شكل رقم 25: محور تحت المهاد – النخاميه – الكضريه وافرازت الغده الكضريه

السكرية الأخرى من المنطقة الحزيمية zona fasciculala وهي الطبقة الوسطى ومن المنطقة الشبكية zona reticularis وهي الطبقة العميقة ، كما تفرز الاندروجينات من هاتين الطبقيتين أيضا .

يرتبط إفراز الالدستيرون مع تنظيم الشوارد والسوائل خارج الخلايا ، وحجم الدم والضغط الشرياني ولوحظ ان زيادة تركيز ايونات البوتاسيوم في سوائل خارج الخلايا يؤدي الى تحفيز افراز الالدستيرون ، اما زيادة تركيز ايون الصوديوم في سوائل خارج الخلايا فانه يقلل افراز الالدستيرون ، كما ان زيادة تركيز ايون الصوديوم في سوائل خارج الخلايا يقلل افراز



شكل رقم 26: تصنيع هرمونات الغده الكضريه

الالدستيرول ، ان الهرمون المنبه لقشرة الغدة الكضرية ACTH الذي يفرز من الفص الامامي للغدة النخامية ضروري لافراز الالدستيرون كما ان نظام الرنين – انجيوتنسين له بالغ الاثر على افراز هذا الهرمون .

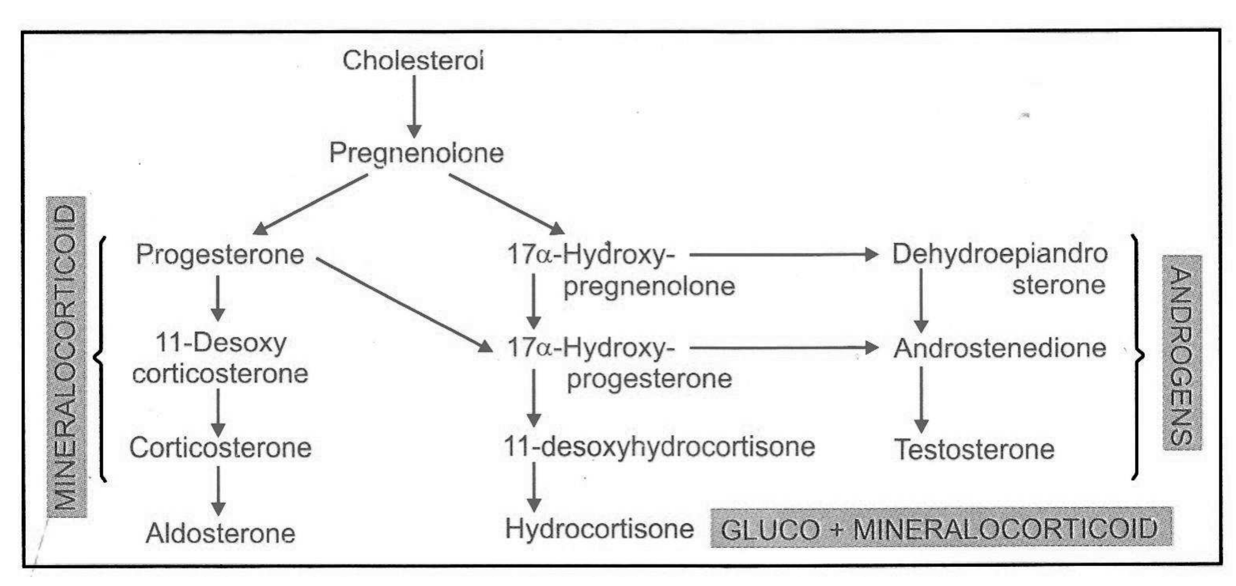
ان افراز الكورتيزول تتم السيطرة عليه بواسطة الهرمون المنبه لقشرة الغدة الكضرية (ACTH) ويسيطر على افراز ACTH النخامي بواسطة الهرمون المحرر او العامل المحررر للهرمون المنبه لقشرة الغدة الكضرية CRF .

ان آلية التأثير الفسلجي لهرمون ACTH على قشرة الغدة الكضرية هو تنشيط الادنيليل سايكليز في اغشية الخلايا الذي يؤدي الى تكوين الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي cAMP الذي يقوم بدوره بتنشيط الانزيمات التي تؤدي الى تصنيع الهرمونات القشرية الكضرية حيث يقوم بتنشيط بروتين كاينيز الذي يولد التحول الاولى للكلستيرول الى بريكننولون pregnenolone الذي يؤدي اخيرا الى انتاج الكورتيزول والالدستيرون والاندروجينات ، وان الكورتيزول له تأثيرات تغذية راجعة سلبية على تحت المهاد لتقليل افراز CRF وعلى الفص الامامي للغدة النخامية لتقليل افراز ACTH حيث تساعد التغذية العكسية الراجعة هذه في تنظيم مستوى الكورتيزول في البلازما ، ويسمى هذا المحور محور تحت المهاد – النخامية – قشرة الغدة الكضرية ، ويعد الكرب او الاجهاد الجسدي stress والفكري محفزاً مفرطاً لهرمون ACTH مؤديا الى زيادة الكورتيزول وقد تصل الزيادة الى 20 ضعفا .

للالدستيرون والكورتيزول تأثيرات كبيرة على الجسم . الالدستيرون يزيد من ارتداد الصودويوم والبايكاربونات والماء ويزيد طرح البوتاسيوم من الجزء القاصي للنبيبات الكلوية ، حيث يرتفع مستوى الصوديوم في الدم ويقل مستوى البوتاسيوم وفي الحالات الشديدة قد تحصل قلوية الدم . ان ارتداد الصوديوم والماء يؤدي الى زيادة حجم الدورة الدموية وارتفاع ضغط الدم . اما الكورتيزول فله الكثير من التأثيرات حيث ان له تأثيرات ايضية منها انه ينبه استحداث او تكوين السكريات في الكبد (ربما يزيد معدل استحداث السكريات 6-10مرات) حيث يزيد الكوتيزول كل الانزيمات الضرورية لتحويل الأحماض الأمينية الى كلوكوز . يحفز تحطيم البروتينات في العضلات والعظام والانسجة الاخرى ويحرر الأحماض الأمينية التي تحمل الى الكبد ويحصل لها ازالة مجاميع الأمين وتتحول الى كلوكوز فيزداد الكلايكوجين في الكبد ويزداد السكر في الدم مؤديا الى مايسمى بالداء السكري الادرينالي ، كما ان سرعة تحطم البروتينات تؤدي الى زيادة طرح النايتروجين في البول ، ان الكوتيزول يؤدي الى نقص مخزون البروتينات في كل الجسم لانه ينقص تكوين البروتينات ويزيد تحطمها لكنه يزيد بروتينات الكبد نتيجة انتقال الاحماض الأمينية الى الكبد ، كما يحرك الكورتيزول الأحماض الأمينية من الأنسجة الشحمية والعضلات والأنسجة الاخرىمع زيادة اكسدتها ويرتفع منسوبها في الدم وقد يتراكم الدهن في مناطق الصدر والوجه (وجه مدور قمري) وبين لوحي الكتف (سنام الجاموس) .

كما ان للكورتيزول تأثيرات على الدم والنسيج اللمفي اذ انه يزيد كريات الدم الحمر والهيموكلوبين ، ويقلل من اللمفوسيات والخلايا الحمضة eosinophils اي انه يحدث اثباطا مناعيا (كبت المناعة) كما انه يحصر الالتهاب حيث انه يثبط تحرير الوسائط الالتهابية الكيمياوية مثل البروستاكلاندينات والليكوترينات . حيث انه يثبت اغشية اللايزورومات او الجسيمات الحالة ، كما يقلل نفاذية الشعيرات الدموية فيمنع تكون الوذمة او الخزب odema ، كما انه يقلل من هجرة كريات الدم البيضاء الى منطقة الالتهاب ويقلل من بلعمة الخلايا التالفة كما انه يكبت المناعة ويقلل ارتفاع درجة الحراره باثباطه تحرر الانترلوكين من خلايا الدم البيضاء الذي يعمل مستثيرا لحدوث الحمى عند وصوله الى تحت المهاد ، كما انه يكبت الاستجابة الالتهابية لتفاعلات

الحساسية ولان الالتهاب قد يكون مخربا بطبيعته اكثر من تخرب الانسجة او الخمج الجرثومي كما في التهابات المفاصل الروماتزية فان الستيرويدات ذات جدوى كبيرة في مثل هذه الحالات، وعموما قد يضطرب افراز قشرة الغدة الكضرية، ان قصور افراز الهرمونات من القشرة يولد مرض اديسون Addison's disease فيما يولد زيادة افراز هرمونات قشرة الغدة الكضرية متلازمة كوشنك Cushing's syndrome



شكل رقم 27 : تصنيع الستيرويدات

تفرز الغدة الكضرية يوميا من الستيرويدات

هايدروكورتزون	8-25 ملغم
كورتيكوستيرون	2-4 ملغم
الدسيترون	50-200 مايكروغرام
داي هايدرو ايباندروستيرون	15-30 ملغم
بروجستيرون	2ر0 – 8ر0 ملغم
اندرواتينيدايون	1-10 ملغم
تستسيرون	قليل
استراديول	قليل

ان مستوى الهرمونات في البلازما لكل 100 مل هو

هايدروكورتزون	2-20 مايكروغرام
كورتيكوستيرون	1 مايكروغرام
الدستيرون	3-15 نانوغرام
داي هايدروايباندروستيرون	65 مايكروغرام

ان الستيرويدات ترتبط ببروتينات البلازما بنسبة(90-95%)،اغلبها ترتبط بالكلوبيولين حيث ان لها ألفة عالية له وألفه أقل للالبومين.وتتأيض الستيرويدات (الهايدروكورتزون) في الكبد بالاختزال reduction في (حلقة A ثم الاقتران اما بالسلفات او بحامض الكلوكورونيك،وان عمر النصف له 90 دقيقة .

نظائر الستيرويدات المصنعة

لقد اجريت العديد من التحويرات الكيمياوية على الستيرويدات الطبيعية لاقلال سرعة أيضها او زيادة ألفتها للمستقبلات وخصوصيتها كستيرويدات قشرية سكرية او معدنية .

-لوحظ ان ادخال آصره مزدوجة بين ذرة الكاربون1و2يغير الهايدروكورتزون الى بردنيزون ويغير الكورتيزون الى بردنيزون وتزداد كفائتهما كسترويدات قشرية بحدود 3- 5 أضعاف .

- اضافة مجموعة مثيل الى البردنيزولون يعطي مثيل بردنيزولون والذي تزداد فعاليته 5ر1 - 2 مرة .

- اضافة مجموعة فلور الى ذرة الكاربون 9 للهايدروكورتزون يعطـي فلودروكورتيزون وهو مركب تزيد فعاليته كسترويد معدني بشكل كبير جداً .

- اضافة مجموعة هايدروكسيد الى ذرة الكاربون 16 يعطي ترايمسنيلون كما ان اضافة مجموعة مثيل في موقع ألفا في ذرة الكاربون 16 يعطي دكساميثازون واضافة مجموعة مثيل في موقع بيتا في ذرة الكاربون 16 يعطي بيتاميثازون وكلهم اكثر فعالية كستيرويدات سكرية .

- اما البكلوميثازون فهو نظير (9-a- chlor - َ) للبيتاميثازون ويستخدم موضعيا وكبخاخ في علاج الربو وان فعاليته في الربو عند استخدامه كبخاخ قد قلل الحاجة الى استخدام الستيرويدات الجهازيه، للفعاليات المختلفة للسترويدات ينظر جدول (40) .

جدول رقم 40: انواع الستيرويدات وتأثيراتها وجرعها

الادوية الستيرويدية		الادوية	التأثيرات السكرية	التأثيرات المعدنية	الجرعة المكافئة للمفعول المضاد للالتهابات
الستروبدات السكرية	قصيرة الفعل (عمر النصف اقل من 12 ساعة)	هايدروكورتزون(كورتزول) كورتزون	1 0ر8	1 0ر8	20 ملغم 25 ملغم
	متوسطة الفعل (عمر النصف 12-36 ساعة)	بردينزلون مثيل بردنيزولون ترايمسينولون	4 5 5	8و0 5و0 صفر	5 ملغم 4 ملغم 4 ملغم
	طويلة الفعل (عمر النصف اكثر من 36 ساعة)	براميثازون دكساميثازون بيتا ميثازون	10 25 25	صفر صفر صفر	2 ملغم 75ر0 ملغم 75ر0 ملغم
الستروبدات المعدنية		دي اوكسي كورتيكوسترون فلودروكورتزون الدستيرون	صفر 10 3و0	100 150 3000	الجرعة المكافئة للمفعول من حيث ارتداد الاملاح 5ر2 ملغم 2ر0 ملغم لا يستخدم سريرياً

الاستخدامات السريرية

-1 علاج تعويضي replacement therapy

ان قصور الغدة الكضرية الاولي او الثانوي فضلا عن قصور الغدة الوراثي يعالج بشكل فعال باعطاء الستيرويدات كعلاج تعويضي ، في حالة القصور الثانوي الذي يتسبب عن خلل الغدة النخامية فان وظيفته الغدة من الممكن ادامتها بحقن هرمون (ACTH) ، غير ان العلاج هذا قد لا تكون الاستجابة له منتظمة كما قد تحدث مقاومة للـ ACTH ، لذا فان العلاج المعتاد في قصور الغدة الاولي والثانوي متشابه ويتركز على

اعطاء الستيرويدات القشرية، ان مايحدثه قصور الغدة من نقص التأثير القشري المعدني هو الاكثر خطرا والاكثر تهديدا للحياة والعلاج غالبا يتم باعطاء الستيرويدات القشرية مثل اسيتات الدي اوكسي كورتيكوستيرون deoxycorticosterone acetate وعموما 20- 30 ملغم من الكورتزول مع 1ر0 ملغم مع فلوروكورتزول يعد كافياً ، وبالامكان مضاعفة جرعة الكورتزول خلال حالات الاجهاد . على اي حال ان العلاج التعويضي يجب ان يتم تقييم تأثيره باستمرار بغية الحصول على افضل سيطرة على توازن الماء والشوارد electrolyte .

هايدروكورتزون(كورتزول)   دي اوكسي كورتيكوسترون   فلودروكورتزون

2- العلاج المضاد للالتهابات والمضاد للحساسية antiinflammatory and antiallergic

ان الاستخدام الاوسع للستيرويدات اليوم هو كمضادات للالتهابات والحساسية وبجرع تتراوح بين الجرع الفسلجية الى الجرع الدوائية الكبيرة . ومن بين الآليات الواضحة لهذه الافعال ان الستيرويدات تقلل من استجابة كريات الدم البيض والشعيرات الدموية ، التثبيت الانزيمي للانزيمات الحالة stabilization of lysosomes ، اثباط الخلايا المولدة لليف واثباط تكون الندب scars ، واثباط تخليف البروستاكلاندينات والليكوترينات من خلال اثباطها لانزيم الفوسفولايبيز الذي يحول الدهون الفسفورية الى حامض الاراكيدونك ومن ثم تكون البروستاكلاندينات والليكوترينات كوسائط التهابية ، ولهذه الاسباب تستخدم الستيرودات في :

- التهاب المفاصل الرثوي (الرماتزمي) لاقلال الالتهابات الحادة ومنع التشوه الحاصل بسبب الندبscars.
- الحمى الرثوية (الروماتزمية) لمنع حصول تلف قلبي بسبب تكون الندب .
- الامراض الكولاجينية ، وداء الذأب lupus erythematosus لمنع تكاثر الانسجة الليفية
- الربو الشديد ، مرض المصل serum sickness .
- الالتهابات الحادة للعين حيث ان الشفاء بتكون الندب قد يسبب العمى .
- التطبيق الموضعي على الجلد لحالات الحساسية الشديدة او الالتهابات غير الجرثومية .
- المتلازمة الكلويةnephrotic syndromeلاقلال طرح البروتين في البول وزيادة مستوى ألبومين المصل.

3- علاج النقرس gout

تستخدم الستيرويدات في علاج النقرس (داء الملوك) فبالاضافة الى فعاليتها المضادة للالتهابات فانها تغلق اعادة امتصاص حامض اليوريك (حامض البول) uric acid من قبل النبيبات الكلوية ، غير ان استخدام الستيرويدات لهذا الغرض قد استبدل بمضادات الالتهابات غير الستيرويدية مثل مشتقات فنيل بيوتازون وكذلك الالوبيورينول allopurinol

4- علاج الاورام :

- اللمفوساركوما واللوكيميا اللمفاوية ، المايلوما المتعدده multiple myeloma ، ومرض هوجكن Hodgkin's disease تظهر تحسنا مع الستيرويدات خلال اسابيع الى اشهر . ان الستيرويدات ليس لها تأثير ضد الاورام ولكن فعاليتها في الحالات اعلاه ربما تعود الى تأثيراتها الحاله للانسجة اللمفية lymphoytic .

- لوحظ انها تؤدي الى انحسار سرطان الثدي ويعتقد ان هذا التأثير يعود الى اثباط تصنع الاندروجينات من قشرة الغدة الكضرية حيث ان الاندروجينات تتأيض الى ايستروجينات التي قد تكون السبب في تطور سرطان الثدي .

- كما ان الستيرويدات ايضا تستخدم لعلاج فرط الكالسيوم الذي يصاحب انبثاث metastases الاورام الى الانسجة العظمية حيث ان الانبثاث يحرر مادة تشبه البروستاكلاندينات تؤدي الى انحلال عظمي وتحرر الكالسيوم في الدم وان الستيرويدات تقلل مستوى الكالسيوم في الدم باقلال امتصاصه في الامعاء .

وعموما يجب ان يوضع بالاعتبار ان استخدام الستيرويدات كمضادات للالتهابات والحساسية وفي علاج النقرس وعلاج الاورام هو علاج لازالة الاعراض فقط وليس علاج للشفاء وعند ايقاف العلاج فربما يعود المرض اكثرضراوة لذا فانه ينصح بان يقتصر استخدامها على علاج الحالات الحاة الشديدة من الحساسية والالتهابات (لفترة قصيرة) ولازالة الاعراض الخطيرة التي تهدد الحياة ولمنع تكون الندب في الانسجة التي يكون للندب تأثيرا كبيرا على وظيفتها مثل العين .

5- قد يستخدم هرمون ACTH لاغراض تشخيصية لتفريق قصور الغدة الكضرية الاولي الذي يعود لمشكلة في الغدة الكضرية ذاتها او الثانوي الذي يعود لمشكلة في الغدة النخامية حيث يحقن ACTH ويقاس مستوى الكورتيزول في الدم بعد حقنه فاذا ماارتفع فهذا يعني ان المشكلة في النخامية اما اذا لم تستجب الغدة الكضرية للـ ACTH المحقون فان القصور اولي متعلق بالغدة الكضرية .

المستحضرات : يحضر ACTH على شكل مسحوق او محلول مائي للحقن العضلي او تحت الجلد كما تتوفر منه مستحضرات للحقن العضلي بطيئة التحرر تعطي فعل لمدة 24-72 ساعة وان المستحضرات المستخدمه منها ماهو ACTH طبيعي ومنها ماهو مصنع . ان الهايدروكورتزون ، بردنيزولون ، مثيل

بردنيزولون ، ترايمسينولون ، دكساميثازون ، بيتاميثازون حضرت باشكال صيدلانية عديدة حبوب ،مراهم ، غسولات ، قطرات عين ،محلول مائي للحقن العضلي والوريدي . ومن الادوية التي في الجدول ، لايستخدم الكورتيزون موضعيا لانه لا يكون فعالا الا بعد ان تضاف له مجموعة هايدروكسيل. المستحضرات الفمية للستيرويدات تفضل للاستخدام طويل الامد ، على اي حال ربما يتطلب استخدامها حقناً في الكثير من الحالات ، الحقن العضلي لفوسفات او سكسينات الستيرويدات الذائبة في الماء يعطي ذروة تركيز خلال ساعة وعلى الجانب الاخر فان اسينات وبيوتيل اسينات الستيرويدات تحضر على شكل معلق suspension للحقن الموضعي وتمتص ببطئ من منطقة الحقن مما يزيد فترة تأثيرها الى 8 ساعات . المستحضرات الموضعية غالبا تحوي ستيرويدات غير ذائبة مثل كلوبيتازول clobetasol على شكل بروبيونيت او الترايمسينيلون على شكل اسيتونايد او ثنائي الاسيتات ، وغالبا ماتكون الاعراض الجانبية لمستحضرات الاستخدام الموضعي قليلة . مستحضرات الستيرويدات التي تعطى على شكل بخاخ بكلوميثازون ثنائي البروبيونيت وبيتاميثازون فالريت اصبحت بديلا ممتازاً احتل الخط الاول في علاج الربو مقارنة بالستيرويدات الفمية والجهازية . وان تأيضها في الرئة قبل امتصاصها يقلل من سميتها الجهازية .

دي اوكسي كورتيكوستيرول deoxycorticosterol يحضر على شكل اسيتات ويستخدم للعلاج الطويل الامد لمرض اديسون ، كما حضر على شكل محلول زيتي لاطالة فعله وعلى شكل زرعات تحت الجلد .

فلودروكورتيزون fludrocortisone

لقد حل محل الدي اوكسي كورتيكوستيرول في علاج مرض اديسون ، ذلك لان له فعالية ستيرويدية سكرية فضلا عن فعاليته الستيرويدية المعدنية ويعطى نتائج جيدة خصوصا عند اعطائه مع الهايدروكوتيزون .

الاعراض الجانبية لاستخدام الستيرويدات : ان الاستخدام المطول للستيرويدات يظهر الكثير من الاعراض الجانبية الناجمة عن تضخيم الفعل الفسلجي لهذه الهرمونات في الجسم ومن هذه الاعراض :

- ارتداد الماء والسوائل الذي يؤدي الى ارتفاع ضغط الدم و الاستسقاء وقصور القلب الاحتقاني كما يؤدي الى نقص الكالسيوم في الدم ووهن وضعف عضلي ، وهذه الاعراض تحدث مع استخدام الستيرويدات المعدنية .

- يحصل توازن نايتروجين سالب Negative nitrogen balance نتيجة تقويض البروتينات ، كما ان اختلال أخذ الانسجة للكلوكوز يؤدي الى ارتفاع سكر الدم (حالة السكري) والذي لا يكون خطيرا جدا .

- تنخر العظام وتأخر التئام الجروح حيث يختل تكون الكولاجين وعموما فان الاعراض الجانبية اعلاه قريبة من صورة فرط افراز الستيرويدات في مرض كشنك .

- كما ان الستيرويدات تستر الاخماج الجرثومية باخماد الاستجابة المناعية الالتهابية ، وعند وجود الاصابة الجرثومية فان من الخطر استخدام الستيرويدات ، غير ان استخدامها مع المضادات الجرثومية ربما يقلل هذا الخطر ، ولان الستيرويدات تثبط عملية التليف النسيجي fibrosis الذي يكون احد الاشكال المناعية في بعض الاخماج الجرثوميه مثل السل ، لذا فان اعطائها في بعض الاصابات الجرثوميه يؤدي الى انتشار الاصابة،

وفي العين عند الاصابه صبفايروس الهربس يجب تحاشي اعطاء الستيرويدات لانها تؤدي الى انتشار الاصابة وربما حدوث العمى مالم تعطى الستيرويدات مع مضادات فايروسات الهربس .

- تؤدي الستيرويدات الى زيادة افراز حامض HCl والببسين من المعدة كما انها تمنع الالتئام healing لذا فان استخدامها لدى مرضى القرحة الهضمية ربما يؤدي الى انثقابها .

- ليس هنالك تبريرا منطقيا (بناءا على الافعال البايولوجية للستيرويدات) يفسر اسباب حصول الذهان psychoses لدى بعض المرضى الذين يتعالجون بها .

- كما ان اعطاء الستيرويدات ربما يؤدي الى اثباط افراز هرمون ACTH بالتغذية الراجعة السالبة وهذا قد يؤدي الى اقلال افراز هرمونات قشرة الغدة الكضرية لدى المريض، حتى اذا ماأوقف العلاج الخارجي سريعا فقد يحصل للمريض اعراض نقص افراز الغدة الكضرية (اعراض مرض اديسون) لذا فان الانسحاب من العلاج بالستيرويدات يجب ان يكون تدريجيا من خلال الانقاص التدريجي للجرعة .

الادوية المثبطة لتصنيع الستيرويدات القشرية الكضرية والغالقة لمستقبلاتها

-1 ميتيرابون metyrapone

هو دواء يستخدم لفحص وظائف الغدة الكضرية كما يستخدم في علاج مرض كشنك لدى الحوامل ، وعلاج مرض كشنك المصاحب لأورام الغدة الكضرية او الأورام المنتجة لهرمون ACTH ، ان ميتيرابون يتداخل مع الخطوة الاخيرة في تصنيع الستيرويدات وهي 11-hydroxylation مؤديا الى زيادة -11 deoxycortisol واندروجينات الغدة الكضرية و 11-deoxycorticosterone الذي يعد من المركبات الفعالة . الاعراض الجانبية للدواء هي : ارتداد الماء والاملاح ، الشعرانية hirsuitism ، الدوار والاضطرابات المعدية المعوية .

O
N
N

ميتيرابون

-2 امينوكلوتيثمايد aminoglutethimide

يعمل هذا الدواء باثباط تحول الكولستيرول الى بركنينولون pregnenolone فيثبط تصنيع الستيرويدات ، استخدم الدواء لعلاج سرطان الثدي لاثباطه تخليق الاندروجينات والايستروجينات ، غير ان هذا الاستخدام

استبدل باستخدام تاموكسفين tamoxifen ، كما ان الدواء مفيد في سرطانات الغدة الكضرية لاثباط تخليق الستيرويدات .

-3 كيتوكونازول ketoconazole

وهو مضاد فطري واسع الطيف يستخدم عن طريق الفم ، غير انه يغلق انزيمات اضافة الهايدروكسيل بالتداخل مع السايتوكروم ب 450 ، ويثبط تصنيع الستيرويدات مع او الاندروجينات في الغدة الكضرية والقند gonads ، يستخدم ضمن علاجات مرض كشنك بجرعة 200- 1000 ملغم / يوم.

-4 ترايلوستان Trilostane

وهو دواء يحدث اثباط معكوس لانزيم 3- بيتا هايدروكسي ستيرويد دي هايدروجينز 3-B- hydroxysteroid dehydrogenase ، وبذا يثبط تصنيع الالدستيرون والكورتيزول وهرمونات القند ، وقد يحدث اضطرابات الجهاز المعديالمعوي كأعراض جانبية .

ترايلوستان

-5 مفيبرستون mifepristone

يعد هذا الدواء دواءاً مضادا للمستقبلات الستيرويدات القشرية ومستقبلات البروجستيرون ، يستخدم في علاج مرض كشنك ، لكن الانفصال السريع للدواء من المستقبلات يجعله قليل الاهمية خصوصا وان غلق التغذية الراجعة يؤدي الى زيادة افراز ACTH ومن ثم الستيرويدات ، يستخدم لدى المرضى غير الملائمين للجراحة الذين لديهم أورام تفرز ACTH .

-6 سبايرينولاكتون spirinolactone

ينافس هذا الدواء على مستقبل الالدستيرون ويثبط اعادة امتصاص الصوديوم في النبيب القاصي للكلية كما انه يضادد تصنيع الالدستيرون والتستستيرون ، فعال عند وجود فرط في انتاج الالدستيرون ويفيد في علاج الشعرانية hirsutism في النساء ، ربما بتداخله مع المستقبلات في الحويصلات الشعرية ، قد يحدث فرط البوتاسيوم في الدم وتورم الاثداء واضطراب الدورة الشهرية وطفح جلدي .

الهرمونات والادوية المؤثرة على الايض في العظام

hormones and drugs affected bone metabolism

يتكون العظم من قالب عضوي organic matrix متين يمثل 30 % من وزن العظم المكتنزه وتمثل الاملاح 70% تقريبا وتتكون الاملاح العضوية البلورية التي تترسب في القالب العضوي بصورة رئيسية من الكالسيوم والفوسفات ، كما توجد ايضا ايونات المغنسيوم والصوديوم والبوتاسيوم والكربونات بين املاح العظم فيما يتكون القالب العضوي من الياف الكولاجين وبروتيوكلايكانات حيث تفرز وحدات القالببواسطة بانيات العظم osteoblasts وتترسب املاح الكالسيوم على سطوح الالياف الكولاجينية وعموما اذا مأزيل الكالسيوم من الدورة الدموية فان تركيزه ينخفض في الدم ثم يعود الى المستوى الطبيعي سريعا واذا ماعطي الكالسيوم عن طريق الوريد فان تركيزه يزداد في الدم ولكن يعود سريعا الى المسوى الطبيعي وكلا الحالتين تحصل بسبب ان العظام تحتوي نوعا من الكالسيوم القابل للتبادل exchangeable . ان بانيات العظم ترسب العظم باستمرار فيما يمتص العظم باستمرار بفعل ناقضات العظم osteoclasts حيث انها خلايا بلعمية كبيرة متعددة النوى ويعتقد ان لها بروزات شبيهة بالزغابات باتجاه العظام تكون حواف متغضنه بجوار العظم تفرز جسيمات حالة للبروتين وعدة احماض منها حامض اللاكتيك والستريك لهظم القالب العظمي حيث تقوم الاحماض باذابة املاح العظم محررة نواتجها الى الدم وعادة مايتساوى معدل ترسيب العظم مع معدل امتصاصه ماعدا في العظام النامية حيث يكون الترسيب اعلى من الامتصاص .

ان أيض العظام هو جزء من النظام البايولوجي الذي يعمل بشكل متكامل حيث يشارك في أيض العظام المسلك المعدي المعوي ، الكلى ،السيطرة على تركيز الكالسيوم خارج الخلايا بواسطة هرمون الغدة جنب الدرقية parathyroid (PTH) وكذلك هرمون الكالسيتونين calcitonin و فيتامين D .

الهرمونات والادوية المؤثرة على الايض في العظام hormones and drugs affected bone methabolism

هرمون الغدة جنب الدرقية وفيتامين D

توجد في الانسان اربع غدد جنب الدرقية (او مايسمى الدريقة) تقع خلف الغدة الدرقية مباشرة واحدة وراء كل قطب من الاقطاب العلوية والسفلية للغدة الدرقية . تحوي الغدد جنب الدرقية على خلايا اساسية تسمى الخلايا الحمضية oxyphil ، تفرز الغدة جنب الدرقية هرمون جنب الدرقية parathyroid (PTH) يتكون من 84 حامض اميني وزنه الجزيئي 9500 ، فضلا عن شدف هرمونية تتكون من احماض امينية اقل ولكن لها نفس فعالية هرمون جنب الدرقية .

يظهر ان هرمون جنب الدرقية له عدة تأثيرات على الأيض في العظام حيث ان هذا الهرمون يزيد من تحرر الكالسيوم والفوسفات الى السوائل خارج الخلايا من خلال زيادة الانحلال العظمي osteolysis كما انه يحفز اعادة طراز العظام remodeling بتحفيز الخلايا بانياتت العظم لتكوين القالب العظمي ، كما انه يزيد من

اعادة امتصاص الكالسيوم في النبيبات القاصية للكلية ويزيد انتاج1 و 25 داي هايدروكسي فيتامين D من قبل الكلية من خلال تحفيز 25-هايدروكسي – فيتامين D - هايدروكسليز مؤديا الى زيادة امتصاص الكالسيوم والفوسفات من الامعاء .

ومن الجدير بالذكر فان هناك تأثيرا متداخلا للهرمون جنب الدرقية وفيتامين D على الكالسيوم ، حيث ان فيتامين D يزيد امتصاص الكالسيوم من المسلك المعدي المعوي ويزيد اعادة امتصاصه من نبيبات الكلية ويشارك ايضا في التحكم بترسيب الكالسيوم في العظام ، ان زيادته لامتصاص الكالسيوم تحصل نتيجة تحفيز النقل الفعال للكالسيوم في ظهارة الامعاء الدقيقة حيث يزيد من تكون البروتين الرابط للكالسيوم في الخلايا الظهارية المعوية الذي يساعد على امتصاص الكالسيوم ، ويعتقد ان فعالية فيتامين D تتم بعد انتاج 1و 25 داي هايدروكسي فيتامين D اثر التحفيز الذي يقوم به الهرمون جنب الدرقية .

يختلف افراز هرمون الكالسيتونين في الاحياء المختلفة وفي الانسان يفرز من الغدة الدرقية وليس جنب الدرقية . وله دور في الكثير من الاحياء في التحكم بتركيز الكالسيوم في الدم والكالسيتونين ببتايد متعدد وزنه الجزيئي يقارب 3400 ويتكون من 32 حامضا أمينيا ويقوم هذا الهرمون في بعض الحيوانات (وبشكل ضئيل في الانسان) بتقليل تركيز ايونات الكالسيوم في الدم بآليتين : يقلل الفعالية الامتصاصية لناقضات العظم ويقلل التأثير الحال للعظم لهذه الخلايا كما انه يقلل تكون ناقضات عظم جديدة .

المستحضرات الدوائية

مستحضرات الكالسيوم :

- كلوريد الكالسيوم (27% كالسيوم) : هو مستحضر ذائب في الماء ولكنه مخرش وربما يحدث تنخر necrosis عندما يحقن عضليا او عند خروج كمية منه خارج الوريد عند الحقن الوريدي كما انه مخرش في الاستخدام الفمي ايضا .
- كلوكونيت الكالسيوم (9% كالسيوم) : تحضرمنه حبوب تحتوي 5و0 غرام و 1 غم حبوب وتحضر منه حقن 10% (10 مل للحقنة) غير مخرش للجهاز الهضمي مع احساس بالدفئ مع الحقن الوريدي لكنه غير مؤذي للبطانة الوعائية .
- لاكتيت الكالسيوم (13 % كالسيوم) : يعطى عن طريق الفم غير مخرش ومن الممكن تحمله بيسر .
- كالسيوم ثنائي قاعدة الفوسفيت (23 % كالسيوم) غير ذائب ويتفاعل مع حامض الهيدرروكلولاريك ليعطي كلورايد ذائب في المعدة يستخدم عن طريق الفم كمضاد للحموضة ولتعويض الكالسيوم .
- كابرويت الكالسيوم (40% كالسيوم) : غير ذائبة ، غير مخرشة تستخدم كمضاد للحموضة تتفاعل مع حامض الهايدروكلوريك وتعطي كلورايد الذي قد يمتص من الامعاء .

الاعراض الجانبية : ان مستحضرات الكالسيوم من الممكن تحملها بيسر غير انها قد تحدث اعراض جانبية في الجهاز الهضمي مثل الامساك والنفاخ وكثرة الغازات (خصوصا الكاربونيت) كما انه من الجدير بالذكر ان مستحضرات عديدة قد حضرت تحوي خلطات كثيرة مع الكالسيوم وربما عدة املاح للكالسيوم في المستحضر الواحد مع املاح اخرى مثل الزنك والمغنسيوم وفيتامينات مثل فيامين D وفيتامين C .... الخ .

الاستخدامات السريرية

الكزاز : لعلاج الحالات الشديدة 5-10 مل من كالسيوم كلوكونيت تحقن وريديا يعقبها التسريب الوريدي البطئ وربما يتطلب فك التشنج العضلي 45و0-9و0 غرام كالسيوم (50-100 مل من محلول كالسيوم كلوكونيت) على مدى 6 ساعات ، ومن ثم استخدام المستحضرات الفمية 1-5و1 غرام كالسيوم يوميا مع فيتامن D . اما الحالات الخفيفة فربما لا تحتاج اكثر من العلاج الفمي .

التدعيم الغذائي : قد يتطلب استخدام الكالسيوم للتدعيم الغذائي خصوصا في الاطفال والحوامل والامهات المرضعات والنساء في سن اليأس وعموما فان الجرع التي ينصح بها .

الاطفال 1-10 سنوات	0,8-1,2 غرام
الاطفال اليافعين 11-24 سنة الحوامل والمرضعات	1,2-1,5 غرام
الرجال 25-65 سنة ، النساء 25-50 سنة	1 غم
النساء 51-65 سنة او اكثر من 65 سنة	1,5 غم

كما ان الكالسيوم يعطى لحالات الكسور اذا لم يكن مستواه في الغذاء كاف للتعجيل بألتئام الكسور .

- نخر العظام : اعطاء الكالسيوم وحده في هذه الحالات قليل التأثير في منع الكسور في الشيوخ والعجائز كما ان اعطائه فيتامين D_3 يعطي نتائج افضل .

هرمون جنب الدرقية :

لم يحضر الهرمون جنب الدرقية للاستخدام السريري غير ان قطعة الاحماض الامينية 1-34 لهرمون جنب الدرقية للانسان تم تصنيعها لاغراض تجريبية وغير سريرية ويسمى تربيراتايد Teriparatide وربما يستخدم لتفريق نقص الغدة جنب الدرقية الحقيقي من الكاذب .

الكالسيتونين :

لقد صنع الكالسيتونين المشابهة لكالسيتونين سمك السالمون الذي يحوي 32 حامض ،ميني ويعد اكثر فعالية من كالسيتونين الانسان لان ألفتة اكثر لمستقبلات الكالسيتونين في الانسان كما ان أيضه ابطأ ، يعطى عن طريق الحقن تحت الجلد او في العضل او بواسطة الرذاذ الانفي ويكون الامتصاص من الانف ابطأ من الحقن العضلي او تحت الجلدي . يستخدم هذا المستحضر لعلاج مرض Pagets disease ، وفرط الكالسيوم وتنخر العظام .

فيتامين D :

يعطى فيتامين D فميا لزيادة امتصاص الكالسيوم والفوسفات في بعض الامراض مثل نقص الكالسيوم في الدم ، لين العظام ، تنخر العظام ، نقص فيتامين D ونقص الفوسفات في الدم .

ان جرعة vit D تختلف بناءا على سبب استخدامه للعلاج والمستحضر الذي تم اختياره . ان جرعة 1,25 ملغم (50و000 وحده) الى 5 ملغم من اركو كالسفيرول ergocalciferol ربما تكون مطلوبة لعلاج نقص الغدة جنب الدرقية . فيما قد تعطى جرعة 10 ملغم في علاج الكساح المعتمد على فيتامين D . كما يعطى الكساح المعتمد على فيتامين D جرعة مقدارها 0,25-0,5 مايكروغرام من كالسيترايول calcitriol ، 1 α- oH cholecalciferol بجرعة 1 مايكروغرام لعلاج نقص الغدة جنب الدرقية .

- **الفوسفات وداي فوسفونيت phosphate and diphosphonates**

الفوسفات عن طريق الفم تستخدم في فرط الكالسيوم في الدم حيث انها تقلل امتصاص الكالسيوم كما انها تستخدم في حالات نقص الفوسفات في الدم hypophatemia . الفوسفات حضرت على شكل حبوب فواره 500 ملغم من sodium acid phosphate تستخدم 4-6 حبات يوميا وربما تحدث الاسهال الذي يحد من استخدامها . في مرضى نقص الفوسفات بالامكان اعطاء الفوسفات عن طريق الوريد على شكل فوسفات البوتاسيوم KH_2PO_4 وان الجرعة اللازمة للبالغين هي 9 ملي مول في الملح الفسلجي بالتسريب الوريدي على مدى 12 ساعة .

- **داي فوسفونيت :**

يستخدم اتيدرونيت الصوديوم sodium etidronate في علاج مرض باجيت pagets disease الدواء محضر على شكل حبوب 200 ملغم للاستخدام الفمي والجرعة 5-10 ملغم /كغم يوميا .

كما يعطى بجرعة 20 ملغم/كغم/يوم لمدة شهر قبل و بعد ثلاث اشهر من عملية الاستبدال الكامل لمفصل الورك لتفادي التعظم غير المتجانس .

كما ان داي فوسفونيت تستخدم لعلاج تنخر العظام خصوصا بعد سن اليأس وكذلك تنخر العظام الناجم عن استخدام الستيرويدات . تستخدم ألندرونيت alendronet للمحافظه على كثافة العظام وتقليل خطر كسور الورك والفقرات بنسبة 47-56 % .

وقد ظهرت ادوية اخرى من هذه المجموعة منها باميدرونيت pamidronate الذي يعطى عن طريق التسريب الوريدي فقط بجرعة 30-90 ملغم على مدى 4-12 ساعة من مرة واحدة في اليوم الى مرة واحدة كل شهرين اعتمادا على الحالة ، يستخدم في مرض باجيت وفرط الكالسيوم المصاحب للاورام العظمية . وتستخدم أدوية أخرى منها تليودرونيت Tiludronate ، رسيدرونيت risedronate ، زوليندرونيت zolendronate وايباندرونيت Ibandronate لنفس الاغراض السابقة.

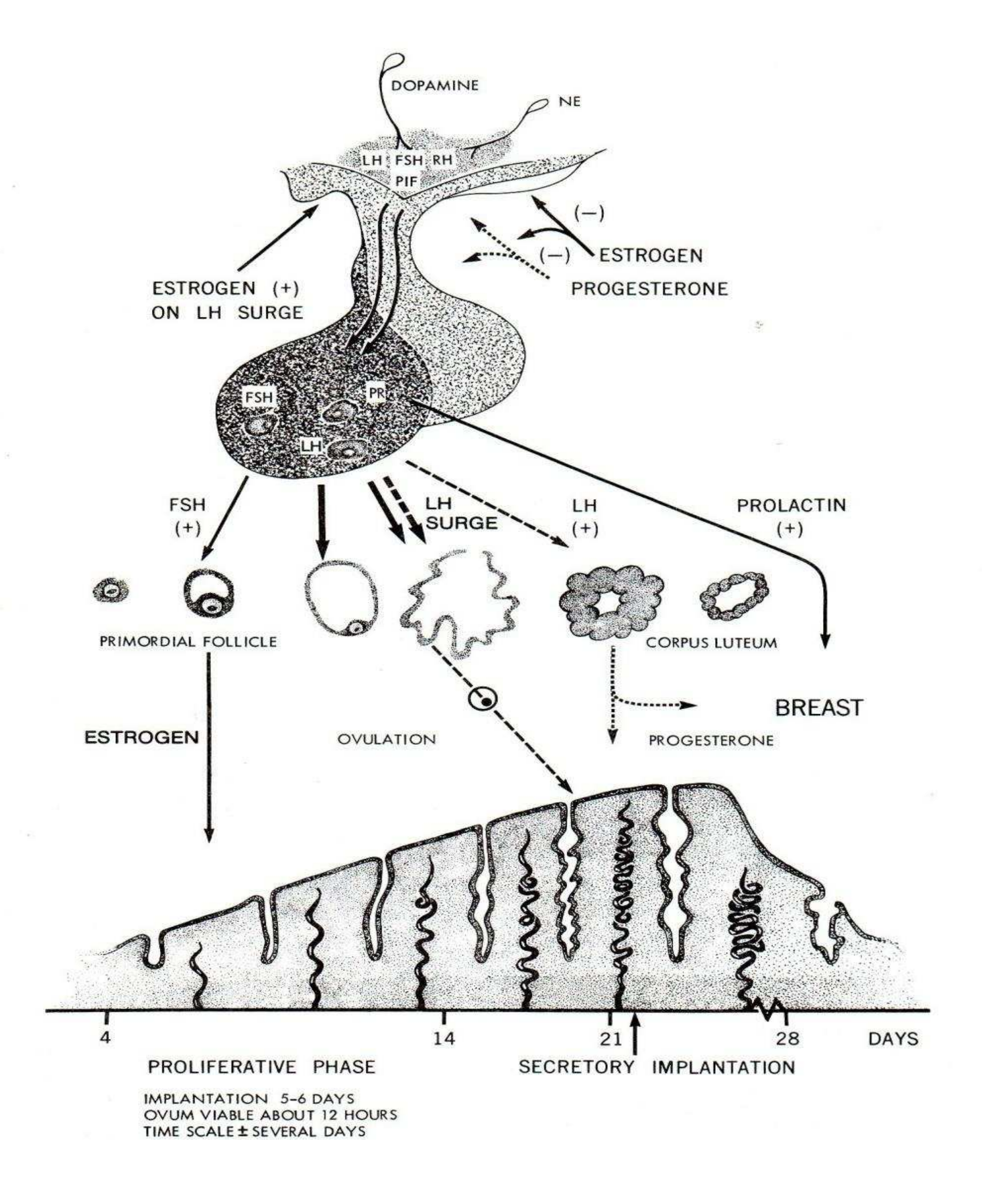
الايستروجينات والبروجيستيرونات Estrogens and progesterons

يتكون النظام الهرموني للمرأة من الهرمون المحرر لموجه القند GnRH التحت مهادي الذي يحفز افراز الهرمون المحفز للجربيات FSH والهرمون اللوتيني LHمن الفص الامامي للغدة النخامية , وكذلك هرموني المبيض الايستروجين estrogen والبروجستيرون progesterone اللذان يفرزان من المبيض استجابة لتحفيز هرمونات النخامية تتميز فترة ما بعد البلوغ في الانثى بالتغيرات المنتظمة الشهرية التي تسمى الدورة الجنسية الانثوية female sexual cycle او الدورة الحيضية menstrual cycle ومعدل طول الدورة 28يوم(45-20يوم) في النساء السويات .

تعتمد التغيرات المبيضة اثناء الدورة الحيضية على هرموني FSH وLH وعند سن التاسعة الى العاشرةيبدأ الفص الامامي للغدة النخامية بأفراز كميات متزايدة تدريجياً من FSH وLH مما يؤدي الى بدء دورة الحيض (الاحاضة menarche) وعموماً ومنذ ولادة الانثى تكون كل بيضه في المبيض محاطة بطبقة واحدة من الخلايا المجيبة . وتسمى الجريب البدائي primordial follicle , ويعتقد ان الخلايا المحببة توفر الغذاء للبيضة في مرحلة الطفولة وتفرز العامل المثبط لنضوج البيضة oocyte maturation inhibition factor الذي يحافظ على البيضة في مرحلتها البدائية , وعند البلوغ يبدأ الجريب بالتطور حيث تتضخم البيضة ويزداد قطرها وتنمو طبقات اضافية من الخلايا المحببة ويتكون ما يسمى الجريب الاولى primary follicle وبالامكان ان يتم هذا الدور بغياب FSH و LH غير ان التطور اللاحق لا يحصل الا بوجودهما (عند البلوغ حيث تنتظم الدورات الحيضيه لدى الأنثى) . يزداد تركيز هرمون FSH و LH خلال الايام القليلة التي تلي الحيض السابق وتبدأ الزيادة في FSH قبل LH ويحدث FSH نمواً سريعاً لـ6-12 جريباً اولياً كل شهر , يزيد FSH الخلايا المحببة حول البيضة وتتجمع الخلايا المغزلية من النسيج البيني للمبيض بعدة طبقات مولده القراب theca وتكون طبقات القراب داخلية ظهارية شبيهة بالخلايا المحببة ولها المقدرة على انتاج هرمونات ستيرويدية ، وخارجية تشكل المحفظة . تبدأ الخلايا المحببة بأفراز سائل جريبي يحتوي تركيزا عال من الايستروجين ويسبب تجمع هذا السائل ظهور غار داخل ضمن كتلة الخلايا المحببه ومتى ماتكون هذا الغار تتكاثر تتكاثر الخلايا المحببه وخلايا القراب بسرعه أكبر ويتسارع الافراز ويصبح كل جريب نامي جريبا غاريا antral follicle , ثم تبدأ الجريبات الغارية بالنمو مكونة الجريبات الحويصلية vesicular follicle . يبدأ احد الجريبات قبل حدوث الاباضة بالنمو اسرع من الجريبات الاخرى ان هذا الجريب بما يفرزه من الايسيتروجين يقوم بكبت افراز مزيداً من FSH من النخامية كما ان بقية الجريبات يحصل لها آواب Involute (عملية رتقatresia) وهي عملية مهمة لانها تسمح لجريب واحد من بين الجزيبات بالنمو بحجم كافي لكي يولد البيضة , حيث يكون حجمه 1-1,5 سم عند وقت الاباضة ويسمى الجريب الناضج mature follicle . تحدث الاباضة ovulationعادة بعد 14 يوماً من بدء الحيض في المرأة ذات 28 يوماً

حيث تزداد سرعة افراز LH من النخامية قبل حوالي يومين من الاباضة متزامناً مع ارتفاع FSH ليعملان معاً على تضخيم حجم الجريب ويصل LH ذروته قبل 16 ساعة من الاباضة ويزداد .

كما ان LH له تأثير نوعي على الخلايا المحببة والقرابية حيث يحولها الى خلايا مفرزة للبروجستيرون اكثر من الايستيروجين ويبدأ الايستيروجين بالهبوط مع افراز كميات قليلة من البروجستيرون , ونيجة النمو السريع للجريب ونقصان الايستروجين وبداية افراز البروجستيرون تحت سيطرة LH تبدأ محفظة الجريب بتحرير الانزيمات الحالة للبروتين مؤدية الى انحلال جدار المحفظة مع نمو سريع للاوعية الدموية في الجريب مؤدياً الى انتفاخه وانفجار وطرح البيضة .ثم تتغير الخلايا المحببة والقرابية التي فيه الى خلايا لوتينية Lutein cellsفارزه للبروجستيرون وتسمى مجموعة الخلايا هذه بالجسم الاصفر Corpus luteum الذي ينمو الى حجم 1,5 سم بعد 7-8 ايام من الاباضة (شكل رقم 28).



شكل رقم 28 : التأثير الهرموني على المبايض

تأثيرات الاستيروجينات الفسلجية :

- نمو وتطور الاعضاء التكاثرية
- نمو وتطور الاعضاء التناسلية الاضافية
- نمو العظام
- السلوك الجنسي
- التغذية الراجعة على افراز الهرمونات النخامية الموجهة للغدد

تأثيرات البروجستيرونات الفسلجية :

- تحدث البروجستيرونات التغيرات الافرازية في بطانة الرحم للتحضير لانغراس البيوض المخصبة , كما يحول افراز عنق الرحم المائي اثناء الفترة الايستيروجينية من دورة الحيض الى افراز يسهل اختراق الحيامن وهجرتها فيه , كما يحدث تغيرات على المهبل مشابهة لتغيرات الحمل .
- يحدث البروجستيرون تنسج عنبات الغدد اللبنية ويحضر الثدي لطرح الحليب (الالبان Lactation) .
- البروجستيرون يحدث تغذية راجعة ضعيفة على افرازات النخامية حيث يقلل افراز LH .
- كما ان له فعاليات أيضيه وتأثيرات على حرارة الجسم والجهاز العصبي المركزي

الايستروجينات Estrogens

الايستروجينات الطبيعية

الاستراديول estradiol الذي يعرف بـ 17- بتيا استراديول (17-B-estradiol) هو الايستروجين الاكثر فعالية الذي يفرز من قبل المبيض . الايستروجينات الاثنين الاخرى هي الايسترون estrone وايسترايول estriol ويتكونان في انسجة اخرى مثل الكبد والغدد الكضرية ولهما عشر فعالية الاترادايول .

على أي حال يتواجد الاستراديول بحالة توازن مع مؤيضه المؤكسد (الايسترون) الذي يتأيض بأضافة الهايدروكسيل ليتحول الى ايسترايول قبل طرحه وان ثلاثتهم يطرحون في البول , وان الكميات المطروحة تعد معياراً لانتاج الايستروجينات في الجسم .

الايستروجينات الطبيعية تمتص من الجلد ,الاغشية المخاطية , الجهاز المعدي المعوي , بعد اعطائها فمياً قسماً كبيرة منها يؤيض ويفقد فعاليته اثناء المرور الأول على الكبد . انها قليلة الذوبان في الماء , غالباً تعطي بالحقن العضلي كمعلق مائي aqueous suspension او محاليل زيتية , على أي حال فأن لها قطبية كافية لان

تمتص سريعاً من منطقة الحقن . أسترات الاسترادايول اقل امتصاصاً من المحاليل الزيتية . ترتبط الايستروجينات في الدم بالكلوبيولين الرابط للهرمونات الجنسية sex-hormone-binding globulin وايضاً مع الألبومين ، أغلب الايستروجينات تتأيض في الكبد الى مؤيضات اكثر ذوباناً في الماء بإضافة مجموعة الهيدروكسيل والاقتران مع حامض الكلوكورونيك او السلفات حيث تطرح بعد ذلك عن طرق الكلى .

ان النظائر المصنعة لـ 17- الفا اثنيل استرادايول 17-α- ethinyl estradiol او مسترانول mestranol تمتص بشكل جيد بعد الاعطاء الفمي كما ان أيضها بطئ في الكبد والانسجة المحيطة مما يجعلها طويلة الفعل.

الايستروجينات المصنعة :

لان الايستروجينات الطبيعة تتعرض لايض شديد في المرور الأول على الكبد عند اعطائها فمياً كما ان فترة فعلها قصيرة فقد حضرت العديد من الاستيروجينات الصناعية ومنها

الاستروجينات الستيرويدية : مثيل اثنيل ايسترادايول ethinylestradid وميسترانول mestrnol, تايبولون tibolone .

الاستروجيناتغير الستيرويدية : مثل داي اثيل ستلبسترول diethylstilbesterol الذي يستخدم عن طريق الفم وهكسيسترول hexestrol , دايناسترايول dienestriol التي تستخدم موضعياً .

تايبولون ميسترانول اثنيل ايسترادايول

دايناسترايل داي اثيل ستلبستيرول

المستحضرات والاستخدامات

- استرات احماض البنزويك والبروبيونيك وسايكلوببتيل بروبيونيك واحماض اخرى تعطى عن طريق العضل حيث يجري الامتصاص ببطيء ويكون المفعول طويلاً .

ايسترايول بنزويت benzoate , سايبويت cypionate , ايناثيت enanthate , فاليريت valerte تعطى 2,5 -10 ملغم للحقن عن طريق العضل . محضره في مستحضرات تحوي 5 ملغم او 10 ملغم للامتصاص البطيء (ديبوت) .

- الايستروجينات المقترنة conjugated estrongens محضره للاستخدام الفمي ، تعطى بجرعة 0,625-1,25 ملغم / يومياً عن طريق الفم . محضره على شكل حبوب تحوي 0,625 ملغم و1,25 ملغم تستخدم لنزف الرحم uterine bleeding .
- اثينيل استرادايول ethinyl estradiol ويستخدم لمتلازمة سن اليأس بجرعة 0,02 – 0,2ملغم / يوم عن طريق الفم . محضر على شكل حبوب تحوي 0.01 , 0,02 , 0,05 , 1 ملغم .
- مسترانول mestranol الذي يتحول الى ايثينيل ايسترادايول في الجسم يعطي بجرعة 0,1 ملغم مسترانول مع 1 ملغم ايثينودايول ثنائي الاستيت ethiynodiol diacetate .
- ايسترايول سكسنيت estriol succinate ويعطى في سن اليأس بجرعة 4-8 ملغم ابتداءاً تحفظ الى جرعة محافظة 1-2 ملغم / يوم فمياً . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 2 او 1 ملغم . كما انه حضر على شكل رهام cream مهبلي للتطبيق في التهاب المهبل الضموري 1-3 مرات يومياً من مستحضر يحوي 1ملغم / غرام من الرهام .
- فوسفسترول رباعي الصوديوم fosfestrol tetra sodium يعطى كجرعة ابتدائية 600-1200 ملغم بالحقن الوريدي البطيء لمدة 5 ايام , جرعة المحافظة 120-240 ملغم / يوم عن طريق الفم او 300 ملغم 1-3 مرات اسبوعياً عن طريق الوريد . الدواء محضر على شكل حبوب 120 ملغم وحقن 5 مل يحتوي كل مل على 60 ملغم .
- دايناسترول dienestrol للتطبيق الموضعي . محضر على شكل 0.01% رهام cream مهبلي
- حضرت ايستروجينات على شكل رقع patch جلدية بثلاث حجوم 20,10,5 سم ^{2} تحرر 0,025 , 0,05 , 0,1 ملغم على التوالي خلال 24 ساعة لمدة 3-4 ايام . تسمى هذه الرقع (estradiol –TTS) .

الاستخدامات السريرية : ان اشيع استخدامات الايستروجينات هو العلاج التعويضي وحبوب منع الحمل ولكن هنالك دواعي استخدام اخرى ومن الممكن اجمال استخدامات الايستروجينات كما يلي :

- متلازمة سن اليأس: ان توقف فعل المأيض عند بلوغ سن اليأس يؤدي الى حدوث العديد من التغيرات منها :

- اضطرابات وعائية حركية vasomotor منها التوهج الساخن للوجه hot flushes , القشعريرة , التعرق , الضعف , الخدر , الالام .

- تغيرات وضمورات في المسلك البولي التناسلي حيث تحدث تغيرات خلوية في المهبل مؤدية الى الجفاف والضمور والانكماش والتهاب المهبل , وحكة , والتهابات المسلك البولي وعدم السيطرة على التبول .

- تنخر العظام لقلة الستيرويدات والكالسيوم مما يؤدي الى نحافة العظام وتنخرها وسهولة كسرها .
- اضطرابات نفسية , الهياج والكآبة وفقدان الثقة بالنفس والقلق .
- زيادة خطر امراض القلب مثل الجلطة القلبية واحتشاء عضلة القلب .

- التهاب المهبل الضموري لدى العجائز : ان الايستروجين فعال في منع وعلاج حالات التهاب المهبل الضموري في النساء العجائز ، قد تعطى العلاجات الفميه ولكن الاكثر شيوعاً العلاج الموضعي مع المضادات البكتيرية .
- تأخر البلوغ الأولي الذي يتسبب عن المبايض او الثانوي الذي يتسبب عن قصور الغدد النخامية .
- عسر الطمث وآلام الدورة الحيضية : تعتبر مثبطات البروستوكلاندينات العلاج الاول لهذه الحالة ولكن استخدام الايستروجين يفيد خصوصاً مع البروجستيرون لطرح دماء الدورة، كما ان الايستروجينات تقلل انتاج البروستوكلاندينات في بطانة الرحم .
- لعلاج حب الشباب (العد) في الذكور والاناث تعطى الايستروجينات لاحداث تغذية راجعة على الافراز النخامية ومن ثم اقلال الاندروجينات .
- الشعرانية في النساء التي ربما تحدث بسبب فرط الانتاج الاندروجيني والايستروجيني ، يقلل انتاجها بالتغذية الراجعة على الافراز النخامي .
- سرطان البروستات : يعد استخدام الايستروجينات علاجاً مخففاً palliative حيث ان سرطان البروستات من السرطانات المعتمدة على الاندروجينات androgen – dependent وان اعطاء الايستروجينات يقلل من الانتاج الاندروجيني بالتغذية الراجعة .

الاعراض الجانبية

- اضطرابات هضمية , غثيان , قيء وغالباً تحصل مع الجرع العالية للايستروجينات المصنعة .
- تضخم الثدي , فرط تنسج البطانة الرحمية والنزف .
- ارتداد الماء والاملاح
- ربما تحصل سرطانة المهبل وعنق الرحم وسرطانات حميدة في الجهاز التناسلي في الذرية الاناث التي استخدمت امهاتها الايستروجين .
- لوحظ زيادة سرطانة بطانة الرحم بين من يستخدمن الايستروجينات لعلاج متلازمة سن اليأس .

مضادات الايستروجين antiestrogenes

- **كلوموفين ستريت clomiphene citrate**

ان الكلوموفين يرتبط بكلا مستقبلي الايستروجين ERB,ERX ويعمل كمضاد ايستروجيني في اغلب انسجة الانسان , انه يحث افراز هرمونات النخامية بغلق التغذية الراجعة للايستروجين على افراز هرموني FSH

وLH و لذا فأنه يحدث تطور الجريبات والاباضة ، غير ان تأثيراته المضادة للايستروجين ربما تؤدي الى حصول التوهج الساخن hot flush كما ان افرازات مخاط بطانة وعنق الرحم تصبح كثيفة القوام .
ان الاستخدام الرئيسي للكلوموفين هو لعلاج العقم الناجم عن فشل المبايض حيث يعطي بجرعة 50 ملغم مرة يومياً لمدة 5 ايام من اليوم الثاني الى السادس او الخامس الى التاسع حسب المراكز العلاجية . اذا لم تحصل نتائج ايجابية بعد دورتين بالامكان زيادة الجرعة الى 100 ملغم يومياً (2 حبة يومياً)(اقصى جرعة 200 ملغم يومياً 4 حبات يومياً لمدة 5 ايام) قد يلام الكلوموفين بسبب فعالياته الاخرى المضادة للايستروجين فضلاً عن فشل المرحلة اللوتينية (مرحلة الجسم الاصغر) في احداث الاباضة مما يؤدي الى الاقلال من نجاحه لاحداث تطور الجريب وحدوث الاباضة والحمل . على اي حال استخدام ميناتروبين menotropins وهرمون المشيمة البشري Chorionic gonodotropin يحسن فرصة النجاح (وقد تمت مناقشتها في بداية فصل ادوية الغدد الصماء) . يمتص الكلوموفين بشكل جيد عند اعطائه عن طريق الفم عمر النصف له 6 ايام ويتأيض بشكل كبير ويطرح في الصفرء .
الاعراض الجانبية : حصول حالات المبيض متعدد الاكياس polycystic , الحمل المتعدد , التوهج الساخن , اضطرابات هضمية , دوار , التهاب جلدي تحسسي , وسجلت بعض الحالات سرطان المبايض . كما يستخدم الكلوموفين ستريت لتنضيج مجموعة من البيوض لحصادها لغرض استخدامها بتنقية التخصيب الخارجي in vitro fertilization ويستخدم ايضاً في علاج قلة الانطاف في الذكور حيث يؤدي الى زيادة هرموني LH وFSH النخاميين وازدياد التستستيرون ويعطى بجرعة 25 ملغم يومياً لمدة 24 يوم مع 6 ايام استراحة كل شهر لمدة 6 اشهر . يحضر الكلوموفين ستريت على شكل حبوب تحوي 25, 50, 100 ملغم .

الأدويه المعدله لمستقبلات الايستروجين الانتقائية selective estrogen receptor modulators

- **تاموكسفين ستريت tamoxifen citrate**

يرتبط التاموكسفين كيمياوياً بالكلوموفين ولكن فعله اكثر تعقيداً حيث انه يعمل كمضاد ايستروجيني قوي في سرطان الثدي والدم وبعض الانسجة الطرفية ، لكنه يعمل كدواء شاد agonist في الرحم والعظام والكبد والغدة النخامية .
ان فعاليته ضد سرطان الثدي كما ان حصول التوهج الساخن هو فعالية مضادة للايستروجين اما زيادة تنسج بطانة الرحم واقلال افراز LH وFSH والبرولاكتين في النساء في سن اليأس فضلاً عن تحسين كثافة العظام فهو فعل شاد للايستروجين .
ان التاموكسفين هو دواء الاختيار الاول في علاج سرطان الثدي قبل وبعد سن اليأس . ونتائجه جيده خصوصاً في السرطان الموجب لمستقبلات الايستروجين ER-positive .

ان التاموكسفين فعال فمياً وله نصف عمر ثنائي الطور (10 ساعات و7 ايام) وفترة فعل طويلة مؤيضاته اكثر فعالية كمضادات ايستروجينة وتطرح في الصفراء .
الاعراض الجانبية : التوهج الساخن , القيء , النزف المهبلي , اضطربات الحيض , التهابات جلدية , فقدان الشهية , نقص قليل في كريات الدم البيض وتغيرات في الرؤية , غير انه الاقل اعراضاً جانبية بين الادوية المستخدمة لعلاج سرطان الثدي . يحضر التاموكسفين ستريت على شكل حبوب تحوي 10 و20 ملغم .

- **رالوكسفين Raloxifene**

ويعمل الرالوكسفين كشاد جزئي parial agonist للايستروجين في العظام والجهاز القلبي الوعائي وكمضاد ايستروجيني فب بطانة الرحم والثدي وله ألفه شديده لكلا مستقبلي الايستروجين ERα وERβ ، يستخدم لمنع الفقدان العظمي في سن اليأس ويزيد الكثافة العظيمة خصوصاً الفقرات القطنية ويقلل احتمالية كسر الفقرات الى النصف للعظام القصيرة وليست الطويلة , كما انه يقلل LDL ولايزيد HDL ويقلل احتمالية حدوث سرطان الثدي بنسبة قد تصل الى 65 % كما انه لا يزيد تنسج بطانة الرحم وليس هنالك من احتمال حدوث سرطانة بطانة الرحم عند استخدامه .
يمتص الدواء بشكل جيد عند اعطائه عن طريق الفم , توزيعه الظاهري قليل بسبب سعة الايض الكبدي في المرور الاول, عمر النصف 28 ساعة ويطرح بشكل رئيسي عن طريق البراز .
الاعراض الجانبية : قد يحدث التوهج الساخن والتواء وتشنج الارجل وقد تحصل حالات قليلة من النزف المهبلي غير انه يزيد من خثر الاوردة العميقة . يحضر الدواء على شكل حبوب تحوي 60 ملغم .

- **اورليموكسفين ormeloxifene**

هو دواء جديد له فعالية مضادة للايستروجين على الرحم والثدي , يثبط التنسج لبطانة الرحم , لا يؤثر على ظهارة المهبل ولاعلى مخاط عنق الرحم . يستخدم لعلاج نزف الرحم , اعراضه الجانبية زيادة الوزن , ارتداد السوائل , استطالة دورة الحيض , ارتفاع الضغط و الصداع . يحضر الدواء على شكل حبوب تحوي 60 ملغم .

كلوموفين **تاموكسفين** **رالوكسفين** **اورليموكسفين**

البروجستيرون

البروجستيرونات الطبيعية

البروجستيرون , ستيرويد ذو 21 ذرة كاربون يصنع من الكوليسترول ويفرز من قبل الجسم الاصغر (10-20 ملغم /يوم) في النصف الثاني من دورة الحيض , ينخفض انتاجه قبل عدة ايام من الحيض ولكن اذا لقحت البويضة وانغرست فأن الجسم الاصفر يدام ويستمر بانتاج البروجستيرون .

البروجستيرونات الصناعية :

وهذه المركبات اما ان تكون مشتقات بروجستيرونية (21 ذرة كاربون)او مشتقات 19- نور تستسيرون 19 nortestosterone , و المشتقات البروجستيرونية الصناعية تستخدم كعلاج هرموني تعويضي في سن اليأس , الاجهاض المهدد وحالات اخرى اما مشتقات 19 نورتستستيرون فأن لها افعال اندروجينية , وبنائية , ومانعة للأباضة ولذلك تستخدم بشكل رئيسي في حبوب منع الحمل .

كما ظهرت ما بعد عام 1980 مجموعة من المركبات تسمى كَونان -19- نورتستستيرون -gonane-19-nortestosterone ومنها ديسوجستريل desogestrel ونورجستميت norgestimate وهي طلائع دوائية prodrugs تعطي فعلا مضادا للاندروجين ويفضل استخدامهم في الاناث اللاتي يعانين فرط افراز الاندروجين , كما ان استخدام هذه الادوية في حبوب منع الحمل يؤدي الى اقلال جرعة الاثنيل استرادايول ethinylestradiol .

- مشتقات البروجستيرون : وتضم
- مدروكسي بروجستيرون استيت medroxy progesterone acetate
- ميجسترول استيت megestrol acetate
- دايدروجستيرون dydrogesterone
- هايدروكسي بروجستيرون كابرويت hydroxy progesterone caproate .
- مشتقاات 19- نور تستيسرون وتضم

المركبات القديمة :

- نور اثيندرون Norethindrone (norethisterone)
- نور اثنودريل Norethinodrel
- اثينادايول ثنائي الاستيت Ethynodiol diacetate
- لاينيسترنول Lynestrenol
- أليل استرنول Allylestrenol

- نور جستيريل Norgestrel
- ليفونورجيستريل Levonorgestrel

المركبات الجديدة :

- دسوجيستريل Desogestrel
- نورجستميت Norgestimate
- جستودين Gestodene

الاستخدامات السريرية

تستخدم البروجستيرونات للعديد من الحالات ومنها :-

- ان اشيع استخداماتها لمنع الحمل مع الايستروجينات .
- في بعض الحالات التي يحصل فيها اجهاض متكرر او حالات الحمل المهدد بالاجهاض والناجمة عن نقص وظيفة الجسم الاصفر .
- نزف الرحم الوظيفي .
- لارجاء او تاخير حصول الحيض الذي تقتضيه اسباب عديدة .
- تضخم بطانة الرحم .

المستحضرات

- بروجستيرون 10-100 ملغم للحقن في العضل (كمحلول زيتي) محضر في محلول زيتي يحتوي 50 ملغم / مل في امبولات تحوي 1 او 2 مل , كما انه محضر على شكل كبسول يحتوي 100 – 400 ملغم .
- هيدروكسي بروجستيرون كابرويت , محضر في امبولات 1 و2 مل تحوي 250 ملغم / مل يعطى عن طريق العضل بفترات 2-14 يوم .
- مدروكسي بروجستيرون , محضر للاستخدام الفمي حبوب 5-20 ملغم وللحقن العضلي 50-150 ملغم في 1 مل .
- دايدروجستيرون محضر للاستخدام الفمي 5-10 ملغم .
- نوراثيندرون (نور ايثيستيرون) محضر للاستخدام الفمي حبوب تحتوي 1 و 5 و 10 ملغم ومستحضر للحقن العضلي يحوي 200 ملغم / مل .
- لاينسترينول (اثينيل ايستيرونول) محضر على شكل حبوب تحوي 5 ملغم .
- أليل ايستيرنول محضر على شكل حبوب تحوي 5 ملغم .
- ليفو نورجستريل وديسوجستريل محضره على شكل حبوب مع الأثنيل ايسترادايول للاستخدام لمنع الحمل .

الاعراض الجانبية

تحدث البروجستيرونات تورم الاثداء والصداع وارتفاع حرارة الجسم والاستسقاء والتهاب المريء الارتجاعي و حب الشباب (العد)خصوصاً مع الجرع العالية . ومع الاستخدام المستمر قد يحدث انقطاع الطمث وربما نزف مهبلي , كما ان مشتقات 19- نور تستستيرون تقلل HDL وربما تؤدي الى تكون امراض القلب الاختناقية , وربما تحدث البروجستيرونات ارتفاع سكر الدم كما ان حقنها في العضل مؤلم وقد يؤدي اعطائها اثناء الحمل الى ذكورية masculinization الحمل الانثى وتشوهات اخرى في الاعضاء التناسلية .

مضادات البروجستيرون

مفيبرستون Mifepristone

وهو دواء مضاد لمستقبلات البروجستيرون، كما انه مضاد لمستقبلات الستيرويدات السكرية ومستقبلات الاندروجينات وبالرغم من ان له استخدامات عديدة كمضاد للبروجستيرون خصوصاً لانهاء الحمل غير ان استخدامه يكاد يتركز على فرط افراز الستيرويدات من القشرة الكضرية كما في مرض كشنك .

السيطرة على الخصوبة Fertility control

السيطرة على الخصوبة بالامكان تحقيقه بعدة طرق :

- التداخل مع الاخصاب ومنعه بعدة طرق منها الحواجز الميكانيكية .
- اعاقة تكون الكميتات مثلاً بأستخدام مضادات السرطان المؤيكله alkylating agents او الكولجسين , او التداخل مع نضوج الكميتات مثل استخدام دواء كوسيبول gossypol .
- منع الاباضة بأثباط افراز الكونادوترووينات بأستخدام 19 – نوربروجستين , الايستروجينات . او منع تكون الكميتات بحقن نظائر GnRH طويلة المفعول او مضادات GnRH .
- التداخل قبل او اثناء انغراس البيضة بوسائل ميكانيكية مثل الوسائل او الادوات داخل الرحم intrauterine device او تغيير بطانة الرحم هرمونياً (مثل الجرع العالية من البروجستيرونات) .

التداخل مع ومنع الحمل

لقد طبقت كل هذه الطرق ولكن تبقى طريقة منع الاباضة هي الطريقة الاكثر استخداماً خصوصاً مع ظهور بروجستيرونات قوية الفعل بالامكان استخدامها فمياً ولها القدرة على منع الاباضة .

مانعات الحمل الفمية oral contraceptives

مانعات الحمل الفمية تعد الاكثر فعالية في منع الحمل واكثر الادوية شيوعاً هي الحبوب المركبة combined pill من الايستروجين والبروجستيرون . وتستخدم حبة واحدة يومياً لمدة 20-21 يوم من دورة الحيض ثم يتم التوقف لمدة 7-8 ايام . وان الحيض يحصل بعد 2-3 ايام من ايقاف العلاج . كما يستخدم المنهج الممرحل phasic regimen الذي ادخل للاقلال من كمية الجرع مع الحفاظ على نفس الفعالية . وقد يكون على مرحلتين biphasic او ثلاث triphasic حيث يحافظ على جرعة الايستروجين ثابتة (او تتغير قليلاً بين 30-40 مايكروغرام) اما جرعة البروجسترون فتكون قليلة في المرحلة الاولى واكثر في المرحلة الثانية والثالثة . ان المنهج الممرحل ينصح باستخدامه في النساء بعمر اكبر من 35 سنة او مع وجود خطورة في جرع الحبوب المركبة .

كما يستخدم منهج اخر هو منهج الحبوب المصغرة Minipll او حبوب البروجستيرون خصوصاً حينما تكون هناك خطورة في استخدم الايستروجين , حيث تستخدم حبوب بجرع قليلة من البروجستيرون تؤخذ بشكل مستمر دون فترة توقف ، على أي حال ان كفاءة هذا المنهج أقل (96-98 %) بالمقارنة مع 98-99,9 % للحبوب المركبة .

كما تستخدم مناهج اخرى لمنع الحمل بعد الجماع (منع الحمل الطارئ) emergency وpostcoital ومن هذه المناهج اعطاء ليفونورجستريل 0,5 ملغم مع اثنيل استرادايول 0,1 ملغم تؤخذ خلال 72 ساعة من اللقاء الجنسي ويعاد بعد 12 ساعة وكلما اعطي بشكل مبكر كلما كان افضل ويعد هذا المنهج هو المنهج الاكثر شعبية ويمنع الحمل في 3 من كل 4 حالات ، المنهج الثاني يتمثل بأعطاء ليفونورجستريل 0,75 ملغم مرتين بينهما 12 ساعة على ان يتم اعطائها خلال 72 ساعة من اللقاء الجنسي واشير الى ان هذا المنهج 2-3 مرات اكثر فعالية من المنهج الاول كما ان القيء يحصل في 6 % من النساء مقارنة بـ20% في المنهج الاول .

المنهج الثالث يتمثل في اعطاء مفيبرستون 600 ملغم جرعة مفردة خلال 72 ساعة من اللقاء الجنسي وقد سجلت معه نجاحات عالية واقل اعراض جانبية .

استخدام الحقن لمنع الحمل injectable contraceptives

لقد تم تطوير ادوية لمنع الحمل لاستخدامها عن طريق الحقن حيث ان الحبوب الفمية تتطلب اخذها يومياً , اما الادوية المحقونة فتعطى في سوائل زيتية في العضل لتعطي فعلاً لفترة طويلة وهناك نوعين من المستحضرات:

1- مستحضرات البروجستيرون بمفرده طويلة المفعول وتعطى مرة واحدة كل 2-3 اشهر بناءاً على نوع البروجستيرون وكميته في المستحضر ، ومن هذه المستحضرات مدروكسي بروجستيرون استيت بطئ التحرر (ديبوت depot) 150 ملغم يعطى كل 3 اشهر . بعد الحقن العضلي فأن الدواء يصل الى ذروة تركيزه في البلازما في ثلاث اسابيع وعمر النصف 50 يوماًَ ويعطى الدواء في الخمسة ايام الاولى من دورة الحيض ويعاد كل 3 اشهر . كما حضر نور ايثيندرون اينانثيت (نورايثيستيرون) (norethisterone) Norethindrone 200 ملغم يعطى بالحقن العضلي في الايام الخمسة الاولى من دورة الحيض ويعاد كل شهرين .
2- خليط بروجستيرون طويل المفعول وايستروجين طويل المفعول حيث يجمع مدروكسي بروجستيرون استيت وايسترادايول سايبيونيت ويعطى بالحقن العضلي كل شهر .
3- كما تستخدم ادوية منع الحمل على شكل زرعات تحت الجلد لتحرر ببطئ لتعطي مفعولاً طويلاً من 1-5 سنوات مثل زرعات الليفونورجستريل levonorgestrel implants .

جدول رقم 41 : مستحضرات حبوب منع الحمل الفمية

المستحضرات والمنهج	محتوى المستحضر وكميته		الاسم التجاري
	البروجستيرون	**الايستروجين**	
الحبوب المركبة **Combined pill**	**نور جستريل 0,5 ملغم** **ليفونورجستريل0,25 ملغم** **ليفونورجستريل0,15 ملغم** **دسوجستريل 0,15 ملغم** **دسوجستريل 0,15 ملغم**	**اثنيل استراديول 50 مايكروغرام** **اثنيل استراديول50 مايكروغرام** **اثنيل استراديول30 مايكروغرام** **اثنيل استراديول30 مايكروغرام** **اثنيل استراديول20 مايكروغرام**	**Ovral-G** **Duoluton-L و Ovral** **Ovral-L** **Novelon** **Femilon**
الحبوب الممرحلة **Phasic pill**	**ليفونورجستريل50-75-125 مايكروغرام** **نورايثيندرون 0,5-0,75- 0,1 ملغم**	**اثنيل استراديول30-40 مايكروغرام** **اثنيل استراديول35 مايكروغرام**	**Triquilar** **Orthonovum**
حبوب منع الحمل بعد الجماع **Postcoital pill**	**ليفونورجستريل0,25 ملغم** **ليفونورجستريل0,75 ملغم**	**اثنيل استراديول50 مايكروغرام** **-**	**Duoluton-L و Ovral** **ECEE2**
الحبوب المصغره **Mini pill** **(البروجستيرون فقط)**	**نورايثيندرون 0,35 ملغم** **نورجستريل75 مايكروغرام**	**-** **-**	**Nor-QD وMicronor** **Ovrtte**

الاعراض الجانبية :

- زيادة الوزن , استسقاء خفيف , غثيان , امتلاء الاثداء , صداع , دوار , شعور بالاكتئاب .
- تغيرات في عوامل التخثر (زيادة في عامل 10,9,8,7) الكلوبين الخاص بالارتباط بالثايركسين .
- تغيرات في ايض السكريات مع انخفاض تحمل الكلوكوز glucose tolerance ويزيد تجمع الصفيحات الدموية وتعمل ضد الثرومبين3 antithrombin III .
- تحصل احياناً تغيرات في وظائف الكبد , ارتفاع SGOT والفوسفاتير القاعدي والبروبين .
- اثباط ادرار الحليب (الالبان lactation) .
- وفي البالغين تأخر في غلق مشاشات العظام.
- ادوية منع الحمل تزيد نسبة حدوث امراض القلب والاوعية الدموية (الذبحة الصدرية , الجلطة الدماغية , خثر الاورده وارتفاع الضغط) , كما تزداد نسبة حدوث اورام الكبد وامراض الصفراء . وعموماً ان التأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي ترتبط بجرعة الايستروجين غير ان البروجستيرون غير خال هو الاخر من التأثير على القلب والاوعية الدموية والاثنين يشاركان في احداث امراض القلب الاختناقية .

- دواعي عدم استخدام الادوية المانعة للحمل تتضمن الامراض الوعائية للجهاز العصبي المركزي , امراض القلب والاوعية الدموية خصوصاً مع احتمال الامراض التخثرية , اختلال وظائف الكبد , سرطان الثدي وكل السرطانات المعتمدة على الايستروجين , وجود نزف غير مشخص , وجود الحمل , الشقيقة .
- تعتبر المستحضرات الحاوية على كميات من الايستروجين (اقل من 50 مايكروغرام) اقل اعراضاً جانبية .

Oxytocin and drugs acting on uterus الاوكسيتوسين والادوية العاملة على الرحم

يقصد بالادوية العاملة على الرحم هي الادوية العاملة على العضل الرحمي وتتضمن هذه الادوية

1- الاوكسيتوسين Oxytocin
2- قلويدات الاركوت Ergot alkaloid
مثل اركومترين ergometrine ومثيل اركومترين methylergometrine .
3- البروستوكلاندرينات postaglandines
4- ادوية اخرى مثل ايثاكردين ethacridine وكينين quinine .

الادوية المحفزة للتقلصات الرحمية uterine stimulants

اوكسيتوسين Oxytocin

الاوكسيتوسين هو هرمون يتكون من متعدد الببتيد الذي يضم 9 احماض امينية يفرز من الفص الخلفي للغده النخاميه . ان الفص الخلفي للغدة النخامية posterior pituitary او النخامية العصبية neurohypopysis يتكون من خلايا تسمى الخلايا النخامية pituicyte وهي خلايا اسنادية للعديد من الالياف العصبية والنهايات العصبية التي تأتي من النوى جنب البطنية والنوى فوق البصرية للغدة تحت المهاد ، تمر هذه الالياف العصبية عبر ساق النخامية الى النخامية العصبية وتكون النهايات العصبية عقدا تحوي على حبيبات افرازية حيث تفرز الهرمون المانع للابالة ADH او مايسمى بالفازوبرسين وهرمون الاوكسيتوين oxytocin .

- تأثيرالاوكسيتوسين على الرحم : الاوكسيتونين يسبب تقلص الرحم الحامل وارتخاء عنق الرحم (زيادة قوة وعدد مرات التقلص بالجرع العالية وتحدث ارتخاءات عضلية بين التقلصات عند استخدامه بجرع قليلة) وخاصة عند نهاية الحمل فان الاوكسيتوسين يعتبر جزء من آليات حدوث الولادة حيث ان هناك عدة اسباب تؤدي الى الاعتقاد بان الاوكسيتوسين يلعب دوراً مهما في عملية الولادة ومنها زيادة مستقبلات الاوكسيتوسين في الرحم في الاشهر الاخيرة من الحمل ، زيادة معدل افراز الاوكسيتوسين اثناء الوضع استطالة الوضع في الحيوانات التي تستؤصل فيها الغدة النخامية ، ان تهيج او تمدد عنق الرحم في الحيوانات يحدث منعكسا عصبي المنشأ خلال النوى فوق البصرية وجنب البطنية للغدة تحت المهاد ويزيد افراز الاوكسيتوسين ذلك لان تمدد او تهيج عنق الرحم هي حالة تشبه المخاض . ان آلية عمل الاوكسيتوسين تتضمن ارتباطه بمستقبله المقترن ببروتين G الذي يتوسط الاستجابة التي تتمثل بازالة

الاستقطابات في الليف العضلي ودخول الكالسيوم كما انه يعمل خلال IP3 مؤديا الى تحرر الكالسيوم من داخل الشبكه الاندوبلازمية في الليف العضلي .

- تأثير الاوكسيتوسين على طرح الحليب (الألبان): ان الاوكسيتوسين يحدث تقلص الخلايا العضلية الظهارية مؤديا الى عصر الحليب من الاسناخ اللبنية الى القنوات بحيث يتمكن الجنين من مصه وتولد منبهات المص في حلمة الثدي اشارات عصبية تنتقل عبر الاعصاب الحسية الى الياف الاوكسيتوسين في النوى فوق البصرية وجنب البطينية للغدة تحت المهاد مؤدية الى تحرير الاوكسيتوسين من النخامية الذي يذهب عبر الدم الى الاثداء مؤدياً الى تقلص الخلايا العضلية الظهارية وطرح الحليب .

- تأثير الاوكسيتوسين على الجهاز القلبي الوعائي : الجرع المستخدمة في الولادة ليس لها تأثير على القلب والاوعية الدموية ولكن بالجرع العالية يسبب انبساط العضل الاملس للاوعية الدموية (توسع الاوعية) وانخفاض وقتي في ضغط الدم ربما يصاحبه ازدياد سرعة القلب الانعكاسية reflex tacchycardia .

- تأثيرات الاوكسيتوسين على الكلية : الجرع العادية ليس لها تأثيرا على الكلية ، ولكن لوحظ ان الاوكسيتوسين بالجرع العالية يحدث فعل يشابه فعل الهرمون المانع للابالة ADH ، ويقل طرح البول وربما يحصل استسقاء رئوي خصوصا اذا اعطيت جرعة عالية منه مع السوائل الوريدية .

حضر الاوكسيتوسين صناعيا على شكل محلول مائي للحقن العضلي والوريدي يحوي 10 وحدة لكل مل (الوحدة تعادل 2 مايكروغرام من الاوكسيتوسين النقي) . كما حضر على شكل حبوب اوكسيتوسين ستريت تحوي الحبة الواحدة 200 وحدة من الاوكسيتوسين الصناعي للاستخدام تحت اللسان . وحضر الاوكستوسين على شكل محلول انفي للاستخدام كرذاذ انفي يحتوي 40 وحدة لكل مل .

الاستخدامات السريرية :

- لاحداث الولادة : يجب تحديد الجرعة بحيث لاتحدث تقلصات رحمية شديدة لتجنب اذى الجنين والرحم في المراحل الاولى من الولادة . يحقن الاوكسيتوسين بالتسريب الوريدي البطئ بمحول مخفف (ابتداءاً 2 ملي وحدة (mu)/ دقيقة وتزاد تدريجيا الى 20 ملي وحدة / دقيقة اذا اقتضت الضرورة) ، ان عمر النصف القصير للاوكسيتوسين يجعل السيطرة عليه سهلة بتغيير سرعة التسريب .

موانع الاستعمال لاستخدام الاوكسيتوسين تتضمن جميع الحالات التي تمنع الولادة الطبيعية او الحالات التي تتنبأ باحتمالية تمزق الرحم او اجهاد الجنين .

- السيطرة على النزف بعد الولادة : يستخدم عادة الاركومترين ولكن استخدام الاوكسيتوسين 5 وحدة في العضل او بالتسريب الوريدي يعطي استجابة سريعة خصوصا في النساء اللاتي يعانين من ارتفاع الضغط حيث لا يعطى الاركومترين .
- احتقان الاثداء brest engorgement احتقان الاثداء بالحليب قد يحصل بسبب قصور منعكس طرح الحليب ، ان الاوكسيتوسين فعال في هذه الحالة ويستخدم كرذاذ عن طريق الفم قبل عدة دقائق من الرضاعة ، غير ان الاوكسيتوسين غير ذي جدوى في تحفيز انتاج الحليب .

الاعراض الجانبية : مع الاستخدام غير الحكيم للاوكسيتوسين خلال الولادة فقد يحدث تقلصات رحمية شديدة ومع عدم ارتخاء قناة الوضع ربما يؤدي الى احداث الأذى للجنين مثل الأختناق او الموت وأذى للأم مثل تمزق الرحم . الاوكسيتوسين قد يحدث انخفاض الضغط خصوصا عند استخدامه مع الادويه الغالقه للعقد العصبية الذاتية او مع المخدرات ، كما ان الاوكسيتوسين بسبب تأثيره المشابه للهرمون مانع للابالة فان استخدام جرعة عالية منه مع السوائل الوريدية قد يؤدي الى مشاكل في الجهاز القلبي الوعائي نتيجة قلة طرح البول وزيادة الحمل ماقبل التقصل القلبي cardia preload خصوصا في المرضى الذين لديهم مشاكل كلوية .

قلويدات الاركوت ergot alkaloids

قلويدات الاركوت هي مركبات استخلصت من الفطر المعروف بالاركوت وقد استخدمت الخلاصة الخام للاركوت ولقرون من قبل النساء كوسيلة للولادة والتعجيل بها ، وكانت تحدث حالات اختناق الاجنة وتمزق الرحم نتيجة الاستخدام غير المنضبط لهذه الخلاصات . كما ان استخدامها بجرع عالية احدث حالات تسمم تتميز بتقلصات شديدة في الاوعية الدموية محدثة تنمل واحساس بالحرقة في الاطراف وربما حصول موات gangrene وتهيج عصبي واختلاجات convulsions ولكن مع عزل هذه الخلاصات وتنقية القلويدات مثل اركومترين ergometrine ومثيل اركومترين لوحظ ان لها فعل خاص على الرحم مع تأثيرات قليلة على الاوعية الدموية . لا تستخدم هذه الادوية في المراحل الاولى من الولادة ، وتستخدم لايقاف نزف مابعد الولادة وان فعلها سريع ومباشر على الرحم ، حيث يلاحظ التأثير بعد 8-10 دقائق من الجرعة الفمية ومباشرة بعد الجرعة المحقونة عن طريق العضل .

ان الاركوتامين يشبه الفازوبرسين فانه يحفز التقلصات الرحمية السريعة القصيرة وتقلص عنق الرحم في الانثى غير الحامل مسببا آلام تشبه عسر الطمث ، كما انه مثل الاوكسيتوسين يظهر فعلا اكثر على الرحم الحامل خصوصا خلال الوضع وخلال فترة مابعد الولادة ولكن له فترة اطول من الاوكسيتوسين . ان الاركوتامين ومثيل اركوتامين محضرة على شكل ماليت maleate لاعطائها عن طريق الحقن (2و0 ملغم عن طريق العضل) وكذلك محضرة على شكل حبوب 2و0 ملغم .

البروستوكلاندينات :

تستخدم البروستولاندينات بديلا عن الاوكسيتوسين لاحداث الولادة الطبيعية وكما في الاوكسيتوسين يجب اعطاء اقل جرعة مؤثرة من البروستاكلاندينات بالاعطاء التدريجي للدواء ، بروستوكلاندين E (داينوبروستون dinoprostone) فعال بشكل متساوي في تأثيره على الرحم الحامل وغير الحامل ، بداية فعله بطيئة وعمر النصف له قصير، كما انه قد يحفز تقلصات العضل الاملس للجهاز المعدي والمعوي محدثا الغثيان والقيء والاسهال .

الادوية المرخية للرحم Uterine relaxants

ان العديد من العوامل قد تحدث ولادة مبكرة وتتضمن هذه العوامل التدخين والادوية ، الولادات المتعددة ، مشاكل المشيمة ، الاخماج الجرثومية للاغشية الجنينية ، مشاكل عنق الرحم النقص الهرموني ..... الخ وعموما تستخدم مرخيات الرحم او الادوية التي تسمى tocolytics لاطالة الحياة داخل الرحم ، كما انها تستخدم حينما يكون انعاش الجنين داخل الرحم intrauterine fetal resuscitation مطلوبا كما ان هذه الادوية تثبط اجهاض الجنين في مراحل الولادة المبكرة . وتستخدم لهذه الاغراض العديد من الادوية ومنها سلفات المغنسيوم ، الكحول الاثيلي (ايثانول) مثبطات البروستوكلاندينات وشادات مستقبلات B2 الادرينالية ، ويجب استخدامها مع الحذر لان استخدامها قد يتزامن من العديد من الاعراض الجانبية كما يجب تحاشيها في حالات اجهاد الجنين الحاد (ماعدا حالات انعاش الجنين داخل الرحم) التهابات الاغشية الجنينية التشنج ، الارتجاج الحملي eclampsia ، اضطرابات الأم القلبية الوعائية .

1- الكحول الاثيلي (الايثانول)

استخدم سابقاً عن طريق الوريد لمنع الولادة المبكرة ولكنه الان يذكر للمتعة التاريخية عند استعراض الادوية المستخدمة قديما . الايثانول يثبط افراز الاوكسيتوسين من الغدة النخامية لذا فانه يثبط التقلصات الرحمية وحاليا لا يستخدم لهذا الغرض وقد حلت محله ادوية كثيرة .

2- شادات مستقبلات بيتا 2

تستخدم هذه الادوية لمنع حصول الولادة المبكرة لكن لوحظ ان اعطائها وقائيا للمريضات تحت خطر الولادة المبكرة ليس بذي جدوى كبيرة . اشارت بعض الدراسات انها تؤخر الولادة المبكرة لمدة 48-72 ساعة ، وان تأخير الولادة 2-3 يوم ربما يعني زيادة 10-15 % في احتمالية حياة الجنين فضلا من ان هذا التأخير يعطى فرصة لحقن الستيرويدات القشرية للام الذي سيؤدي الى اقلال حدوث وضراوية متلازمة اجهاد الجنين كما انه يعطى فرصة لنقل الأم الى المراكز الطبية المتقدمة .

ان هذه الادوية تعمل على العضل الرحمي حيث تؤدي الى ارتخائه بتحفيزها لانزيم الادنليت سايكليز وزيادة مستوى الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي الذي يؤدي الى تنشيط بروتين كاينيز واقلال الكالسيوم داخل العضل مانعة بذلك تقلص العضلة. لهذه الادوية بعض التأثيرات الجانبية ومنها الخفقان والارتعاش ، الغثيان ،القيء ،القلق ، الم الصدر وانقطاع النفس ، اما الاعراض الجانبية الخطرة مثل استسقاء الرئة عدم الكفاية القلبية ولانظامية القلب فهي قليلة الحدوث . الادوية المستخدمة من هذه المجموعة هي سالبيوتامول ، تربيوتالين (انظر شادات بيتا في الجهاز العصبي الذاتي) .

3- سلفات المغنسيوم

ان سلفات المغنيسيوم تثبط جهد الفعل في عضل الرحم ، انها تقلل اخذ العضل للكالسيوم وتتنافس معه على موقع عمله كما انها تنشط انزيم الادنيليت سايكليز مؤدية الى زيادة الادنوسين احادي الفوسفات الحلقي كما انها تحفز آلية اختزان الكالسيوم في الشبكة الاندومية للعضل تلك الالية المعتمدة على ATPase ويفضل سلفات المغنسيوم على شادات بيتا2 في المرضى الذين يعانون من مشاكل قلبية وعائية ، للحصول على التأثير المثبط للتقلصات الرحمية لسلفات المغنسيوم فيجب المحافظة على مستواه في الدم بحدود 8-10 ملي مكافئ / لتر ، تعطى سلفات المغنسيوم كدفعة وريدية 2-4 غرام خلال 10-20 دقيقة بعدها 1-2 غرام / ساعة بالتسريب الوريدي . الاعراض الجانبية للدواء تشمل التعرق ، الاحساس بالدفئ ، جفاف الفم ، الغثيان القئ الدوار، الصداع ، الخفقان ، استسقاء رئوي ، انخفاض الضغط ، تكزز العضلات الآلام والشلل العضلي .
وقد تستخدم مثبطات تخليق البروستوكلاندينات مثل الاندوميثاسين او غالقات اقنية الكالسيوم مثل نفيدبين والبروجستيرونات مثل مدروكسي بروجستيرون لبعض حالات الولادة المبكرة او الاجهاض وان المصادر تختلف في مدى فعالية هذه الادوية (تنظر كل مجموعة في الفصل الخاص بها في هذا الكتاب) .

الاندروجينات Androgens

يتم القسم الاكبر من السيطرة على الوظائف الجنسية والتكاثرية في الذكر الانثى بواسطة هرمون الغدة تحت المهاد وهو الهرمون المحرر لموجه القند gonadotropin releasing hormone (GnRH) حيث ينبه هذا الهرمون الفص الامامي للغدة النخامية لافراز هرمونين آاخرين هما الهرمون المحفز للجريبات follicle stimulating hormone (FSH) والهرمون اللوتيني luteinizing hormone .

ان الهرمون المحرر الموجه القند GnRH هو ببتيد يتكون من 10 أحماض امينية تفرزه اعصاب توجد اجسام خلاياها في النواة المقوسة arcuate nuclei وتنتهي هذه الاعصاب في البروز الاوسط لتحت المهاد حيث تحرر هرمون GnRH في الجهاز الوعائي البابي تحت المهادي – النخامي ، حيث ينتقل عبر الدم لتحفيز افراز كل من هرمون FSH و LH في الذكور والاناث . يفرز كل من FSH و LH من الخلايا المسماة الخلايا الموجهه للقند gonadotropes في الفص الامامي للغدة النخامية . وكلا الهرمونين هما عبارة عن بروتينين سكريين .

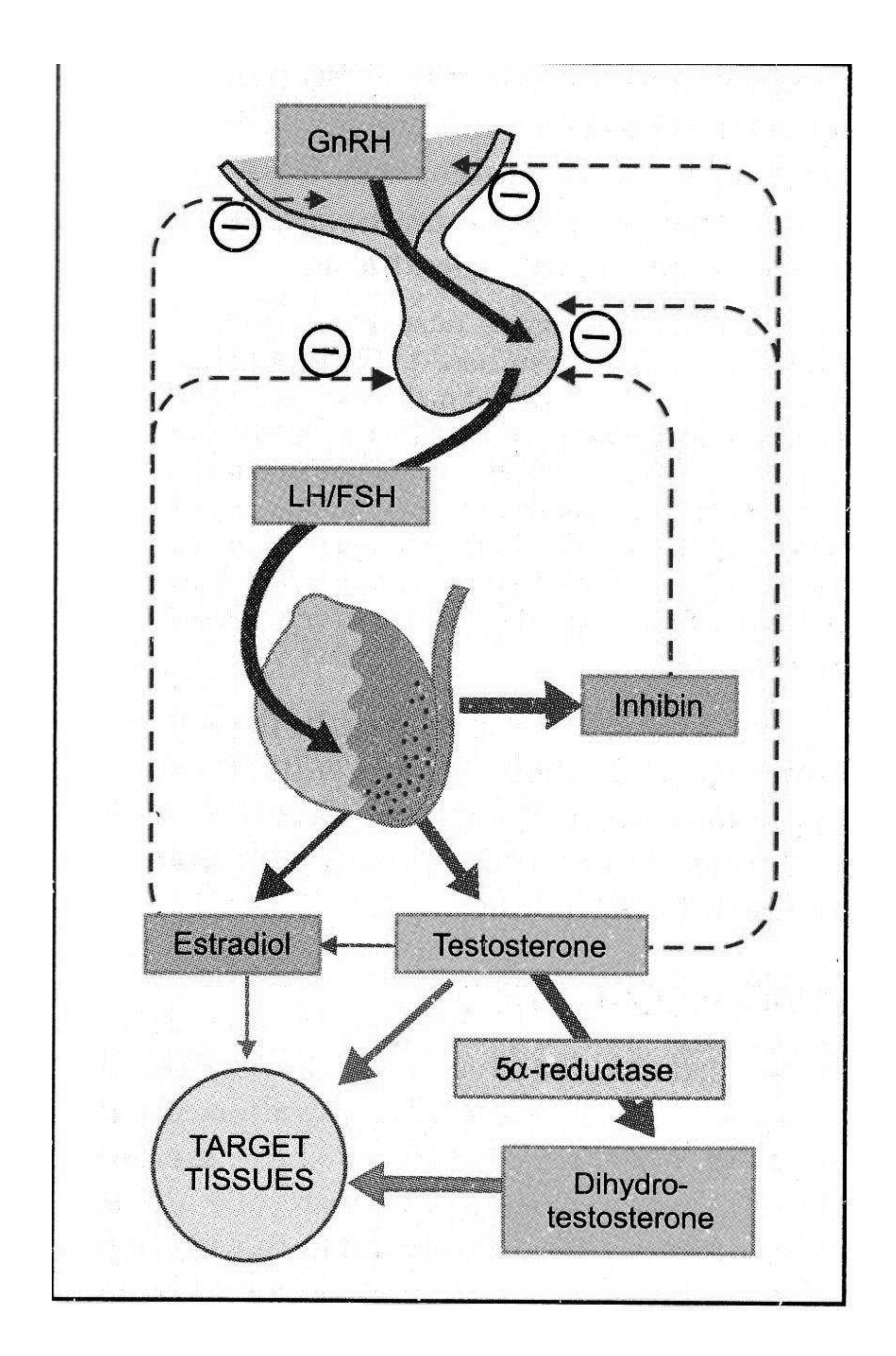
تأثير هرمون LH في الذكور

يحفز هرمون LH خلايا ليدك البينية Leydig interstitial لانتاج وافراز هرمون التستستيرون ويقوم هرمون التستستيرون بايقاف افراز هرمون LH و GnRH بالتغذية الراجعة (شكل رقم 29).

تأثير هرمون FSH في الذكور

يرتبط هرمون FSH مع مستقبلاته في خلايا سرتولي في النبيبات المنوية ويؤدي ذلك الى نمو الخلايا وزيادة افراز المواد المنطفة (المولده للنطف)، كما ان لهرمون التستستيرون الذي ينتشر من الخلايا البينيه الى النبيبات المنوية تأثيرا موجها للانطاف لذا فان وجود كل من FSH والتستستيرون ضروري لتكوين النطف ويعتقد ان الخصى تمارس تغذية راجعة بواسطة افراز الانهبين inhibin الذي يثبط افراز هرمون FSH النخامي وربما GnRH تحت المهادي (شكل رقم 29).

وعموما فان الخلايا البينية او خلايا ليدك في الخصية تفرز مجموعة من الهرمونات الجنسية يطلق عليها بمجموعها الاندروجينات androgens تشمل التستستيرون وداي هايدروتستستيرون واندروستينيديون androstenedione ولكن يوجد التستسيترون بكميات اكبر ويعتبر الهرمون الاهم .



شكل رقم 29: التنظيم الهرموني لوظائف الخصى

تكون هرمون التستسيترون الخلايا البينية او خلايا ليدك التي تكون 20 % من كتلة خصية الرجل البالغ . ان كل الاندروجينات هي مركبات ستيرويدية وتصنع في الخصية او الغدد الكضرية اما من الكوليسترول او من Acetyl Co A . بعد افراز التستستيرون من الخصيتين يرتبط الهرمون المفرز بالكلوبيولين الرابط للهرمون الجنسي وبعد ذلك ينتقل التستسيرون الى الانسجة حيث يحول اغلبه الى داي هايدروتستستيرون الذي يمثل الشكل الفعال للهرمون. يؤيض التستستيرون بصورة رئيسية في الكبد الى اندروستيرون والى داي هيدرو ايبي اندروستيرون ويطرح على شكل مقترنات مع حامض الكلوكورونيك او مع السلفات اما الى الامعاء من خلال الصفراء او الى البول من خلال الكليتين .

- التستسيترون مسؤول عن الخصائص المميزة للذكور حيث يزداد افرازه بعد عمر 12 سنة نتيجة التنبه النخامي والتحت مهادي . وعموما فان الخصيتين تتنبهان اثناء الحياة الجنينية بالهرمون الموجه للقند المشيمي الذي يفرز من المشيمة لتكوين كميات معتدلة من التستسيرون طيلة فترة التطور الجيني وحتى الاسابيع العشرة او اكثر بعد الولادة . ويشارك التستستيرون في هبوط الخصيتان الى الصفن اثناء الشهرين الى الثلاث اشهر الاخيرة من الحمل واذا ماولد الجنين بخصيتين غير هابطتين لكنهما سويتين فاعطاء التستستيرون يؤدي الى نزولهما اذا كانت القناتان الأربيتان كبيرتين بحيث تسمحان بمرورهما .

- ان افراز التستسيترون بعد البلوغ يؤدي الى نمو وتضخم القضيب والصفن والخصيتين كما يؤدي الى تطور الغدد التناسلية الاضافية (البروستات والحوصلة المنوية) وظهور الصفات الثانوية الذكرية .

- انتشار الشعر في الجسم : اذا يؤدي التستستيرون الى نمو الشعر فوق العانة pubis وعلى الوجه وفوق الصدر وفي مناطق اخرى مثل الظهر وخط البطن الى السرة .

- التأثير على الصوت : يسبب التستسيترون الذي تفرزه الخصيتان الى ضخامة الطبقة المخاطية للحنجرة ويصبح الصوت أجشا ذكريا .

- التأثير على الجلد : يزيد التستستيرون من سمك الجلد في كافة انحاء الجسم ويزيد من سماكة الانسجة تحت الجلدية ويزيد من افراز الغدد الزهمية sebaceous gland وخاصة الوجه حيث ان فرط الافراز يؤدي الى ظهور حب الشباب (العد) acne .

- التأثير على تكون البروتين والتطور العضلي : للتستستيرون وظائف بنائية حيث يؤدي الى زيادة البروتين العضلي لاظهار اهم الصفات الذكرية وهي التطور العضلي المتزايد بعد البلوغ حيث تحصل زيادة كبيره في الكتلة العضلية في الذكور مقارنة بالاناث .

- التأثير على نمو العظام واحتباس الكالسيوم : يزداد نمو العظم كثيرا بعد البلوغ بتراكم كميات اضافية من الكالسيوم ، ان زيادة القالب العظمي تحدثها زيادة الوظائف الابتنائية للبروتين التي يحدثها التستستيرون وللتستستيرون فعلا خاصا على الحوض حيث انه يضيق مخرج الحوض ويطوله ويجعل شكله قمعيا بدل الشكل البيضوي العريض لحوض المرأة ويزيد قوة الحوض لتحمل الاثقال في الرجال .

- يزيد التستستيرون من سرعة الايض القاعدي بمعدل 5-10 % عند البلوغ كنتيجة غير مباشرة لتأثير التستستيرون على بناء البروتين .

الاندروجينات الطبيعية :

خصى الانسان البالغ تنتج 3-12 ملغم من التستستيرون يوميا الذي يتحول محيطيا الى مركب اكثر فعالية هو داي هايدروتستسيرون بانزيم شيرويد – 5 – الفا- روكيز كما تنتج قشرة الغدة الكظرية كميات قليلة من دي هايدروابيي اندروستيرون واندروستينيدون التي تسمى بالاندروجينات الضعيفة .

الاندروجينيات الصناعية :

مثيل تستستيرون وفلوكسي مستيرون هي معوضات ألكيلية (17 – أالكيل) للتستستيرون وهي فعالة فميا لمقاومتها لأيض المرور الاول وتحدث اليرقان ، الاندروجينات الفعالة فميا الاخرى تضم تستستيرون انديكانويت testosterone undecanoate ومستريلون mesterolone ، كما حضرت العديد من استرات التستستيرون الذائبة في الدهون التي تعطى حقنا في وسائط دهنية oily vehicle حيث تمتص ببطئ وتعطى فعلا طويلا بعد ازالة الاستر منها في الجسم .

التستسيرون غير فعال فميا لانه يتعرض لأيض شديد في المرور الأول على الكبد ، وفترة فعله بعد الحقن العضلي قصيرة لهذا فان استرات التستستيرون تستخدم ويحصل لها حل مائي hydrolysis لتعطي المركب الفعال، التستستيرون في الدورة الدموية يرتبط بنسبة 98% بالبروتينات بالكلوبيولين والالبومين . المثيل تستستيرون وفلوكسي مستيرون تتأيض ببطئ ولها فترة فعل اطول كما انها لا تعطي ايستروجينات عند أيضها اما التستستيرون فيعطى كمية قليلة من الايستروجينات بواسطة aromatization للحلقة A (A ring).

المستحضرات والجرع

- تستستيرون 25 ملغم للحقن العضلي مرتين اسبوعيا

- تستستيرون بروبيونيت 25-50 ملغم للحقن العضلي يوميا – مرتين اسبوعيا .

- تستستيرون بروبيونيت 25 ملغم + تستستيرون ايناثيت 100 ملغم للحقن العضلي اسبوعيا .

- تستستيرون بطئ التحرر (ديبوت) يضم تستستيرون بروبيونيت 250 ملغم + تستستيرون ايناثيت 250 ملغم للحقن العضلي كل 2-4 اسابيع .

- سيستانون (sustanon 100) يضم تستستيرون بروبيونيت 20 ملغم + تستستيرون فنيل بروبيونيت 40 ملغم + تستستيرون ايزوكابرويت 40 ملغم في 1 مل للحقن العضلي كل 2-3 اسبوع .

- سيستانون (sustanon 250) يضم تستستيرون بروبيونيت 30 ملغم + تستستيرون فنيل بروبيونيت 60 ملغم + تستستيرون ايزوكابرويت 60 ملغم + تستستيرون ديكانويت100 ملغم للحقن العضلي كل 3-4 اسابيع.

- تستستيرون انديكانويت 40 ملم كبسول ، 1-3 كبسولة يوميا للذكور لعلاج نقص وظائف الخصى وتنخر العظام .

- مستريلون 25 ملغم حبوب ، 1-3 حبة يومياً لعلاج نقص الاندروجينات .

- كما حضر التستستيرون على شكل مستحضرات جلدية للامتصاص عبر الجلد transdermal androgens مثل اندراكتيم andractim للاستخدام المطول .

دواعي الاستخدام

1- الفشل الخصوي testicular failure والذي ربما يكون أولي ينتج عنه تأخر البلوغ ، العلاج بأسترات التستستيرون على شكل فترات 4-6 أشهر، او ثانوي الذي يحدث بشكل متأخر يصاحبه العنة وفقدان الرغبة الجنسية ، وتستخدم الاندروجينات في علاج الفشل الثانوي ، ولكن العنة التي ترتبط بعوامل نفسية وعوامل عضوية وليس بسبب نقص الاندروجينات لا تستجيب للعلاج .

2- نقص النخامية hypopituitarism : ان نقص وظائف الخصى هو احدى علامات نقص النخامية وتضاف الاندروجينات في وقت البلوغ الى الهرمونات التعويضية الاخرى .

3- هزال العضلات المصاحب لمرض الايدز AIDs related muscle wasting : لوحظ ان اعطاء التستستيرون يحسن حالة الضعف والهزال لدى مرض الايدز الذين ينخفض لديهم هرمون التستستيرون .

4- الاستسقاء الوعائي العصبي الوراثي : لوحظ ان (مثيل تستستيرون ، ستانوزولون stanozolol ، دنازول dnazol) (ولكن ليس التستستيرون) تزيد من تصنيع مثبط استريز المتمم C1 (C1 estrase inhibitor)

5- يستخدم في علاج بعض حالات فقر الدم الناجمة عن قلة تشنج المايلويد mydoid hypoplasia ولكن حل الاثروبايوتين محل الاندروجينات في تلك الاستخدامات .

التأثيرات الجانبية :

1- اضطراب دورة الحيض والاسترجال virilization في النساء وربما يحصل خشونة الصوت التي ربما تبقى دائمة مع الاستخدام المطول للاندروجينات في النساء .

2- حب الشباب (العد) في الذكور والاناث .

3- الانتصاب المؤلم المتكرر في الذكور يحصل مع بدأ العلاج ولكن يختفي بعد فترة من العلاج .

4- اللانطفية مع الجرع المعتدلة لعدة اسابيع .

5- البلوغ المبكر مع قصر العظام بسبب الغلق المبكر لمشاشات العظام اذا اعطي للاطفال لعدة اسابيع .

6- الاستسقاء خصوصا عندما تستخدم جرع كبيرة في مرضى القلب او الكلى .

7- اليرقان يحدث مع مثيل تستستيرون وبعض التستستيرونات المعوضه بالالكيل (17 alkyl) (فلوكسي مستيرون floxy mesterone) وبعض الاندروجينات الابتنائية مثل اوكسي ميتالون oxymetholone و ستانوزولول stanozolol) ويكون التأثير مرتبطا بالجرعة لكن ذلك لا يحصل مع استرات التستستيرون لذلك فانها تفضل في الاستخدام المطول على أي حال ان اليرقان معكوس reversible ويختفي عند قطع العلاج .

8- سرطان الكبد : لوحظ ان حدوث سرطان الكبد يزداد مع الاستخدام المطول لمثيل تستستيرون .

9- كبر الاثداء : ربما يحصل خصوصا في الاطفال او مرضى الكبد وتحدث بسبب التحول المحيطي للتستستيرون الى ايستروجين ولا يحدث هذا التحول للداي هايدروتستستيرون لذا فانه لا يسبب كبر الاثداء .

10- تحدث الاندروجينات قلة في HDL وزيادة في LDL خصوصا الاندروجينات المعوضة بالالكيل .

11- لا ينبغي استخدام الاندروجينات في حالات سرطان البروستات وامراض الثدي والكبد والكلية واثناء الحمل (يؤدي الى ذكورية الانثى) وتستخدم الاندروجينات بحذر في المرضى الذين يتأثرون بارتداد الماء والسوائل مثل امراض القلب ومرض ارتفاع ضغط الدم .

الاندروجينات المصنعة ومضادات الاندروجينات

الاستيروجينات ربما يصح تسميتها مضادات اندروجينية لمدى محدود , حيث ان بعض افعالها مضادة لافعال التستستيرون كما ان اثباطها لافراز الهرمونات المحفزة للغدد النخامية (كونادوتروبين) يؤدي الى تقليل افراز

التستستيرون . كما ان شادات GnRH تعتبر مثبطات قوية لوظائف الغدد . ولوحظ ان المضاد الفطري كيتوكونازول ketoconazole يقلل من انتاج التستستيرون . السميتدين cimetidine وسبايرونولاكتون spironolactone لهما تأثيراً مضاد للاندروجينات ضعيف . البروجستيرون progesterone له تأثيراً غالقاً لمستقبلات الاندروجين ضعيف . كما ان بعض مشتقات التستستيرون والبروجستيرون التي تعمل كشاد جزئي partial agonist لها تأثيرا مضادا للاندروجين .

وان الادوية المضاد للاندروجينات التي تستخدم سريرياً تشمل

- دانوزول Danazol

وهو مشتق ايثيسترون ethisterone فعالاً فمياً له فعل اندروجيني ضعيف وله فعل ستيرويدي بنائي وفعل بروجستيروني يصنف على انه معيق او موهن (impeded(attenuated للاندروجينات

ان التأثير المهم له انه يثبط افراز الهرمونات النخامية المحفزة للخصى والمبايض مؤدياً الى اثباط فعاليات الخصي في الذكور والمبايض في الاناث , فضلاً من انه يثبط انزيمات تضيع الستيرويدات فيها . انه يحدث ضمور بطانة الرحم مع انقطاع الطمث خلال عدة اسابيع ، الجرعة 200-800 ملغم يومياً حيث ان الدواء محضر في كبسول تحوي 50 و 100 و 200 ملغم .

الاستخدامات السريرية : يستخدم لعلاج زيادة تنسج بطانة الرحم , فرط النزف الحيضي , التهاب الغدد اللبنية الكيسي المتليف , وبعض حالات العقم وتضخم الاثداء والبلوغ المبكر في الاطفال الذكور .

الاعراض الجانبية : انقطاع الطمث في الجرع الكبيرة فضلاً عن الاعراض الجانبية للاندروجينات مثل حب الشباب(العد) والشعرانية وتثخن الصوت وزيادة الوزن وفقدان الرغبة الجنسية في الذكور , التعرق الليلي , تشنج العضلات , اضطرابات هضمية وربما ارتفاع انزيمات الكبد .

- سبروتيرون استيت cyproterone acetate

يرتبط من حيث التركيب الكيمياوي بالبروجستيرون وله تأثير بروجستيروني قليل , انه ينافس التستستيرون على مستقبلاته ويمنع ارتباطه بها معيقاً الفعل التستستيروني . الجرع العالية منه تمنع حصول تغيرات البلوغ عند اعطائه قبل البلوغ اما في الكبار فأنه يفقدهم التأثيرات البنائية للاندروجينات وكذلك يفقدهم الرغبة الجنسية.

لقد استخدم في الحالات التالية : البلوغ المبكر في الاطفال الذكور , السلوك الجنسي الشاذ في الذكور , الشعرانية والاسترجال في النساء , واستخدام في بعض حالات صلع النساء . كما استخدم في علاج حب الشباب في الذكور والاناث واستخدم في بعض حالات سرطان البروستات .

- فلوتمايد Flutamide

له فعالية مضادة للاندروجينات حيث ان مؤيضه 2- هايدروكسيد فلوتمايد2-hydroxy flutamide يغلق تنافسياً تأثير التستستيرون على الاعضاء التناسلية الاضافية , كما انه يزيد افرازLH من النخامية بأغلاق الاثباط بالتغذية الراجعة feedback inhibition ويزداد تركيز التستستيرون في الدم في الذكور مؤدياً الى الغاء فعاليته المضادة للاندروجين , حينما يستخدم في سرطان البروستات يفضل ان يستخدم مع ادوية اخرى لاثباط افراز LH والتستسيرون معاً كما بستخدم مع مضادات الحمل الفمية في شعرانية النساء . على أي حال ان الدواء يحدث تورم وضخامة الاثداء كما ان تسجيل بعض حالات تليف كبدي قد حدثت من استخدامه كثيراً . وقد حضر بيكالوتمايد bicalutamide له نفس التأثير غير انه اقل تأثير على الكبد، يحضر دواء الفلوتمايد على شكل حبوب تحوي 250ملغم من الفلوتمايد .

- الادوية المثبطة لانزيم 5- الفا ردكتيز 5∞reductase inhibitors

- فيناستيرايد finasteride :

هو مثبط تنافسي لانزيم 5-الفا ردكتيز الذي يحول التستستيرون الى الشكل الاكثر فعالية , الداي هايدروتستستيرون المسؤول عن الفعالية الاندروجينيه في العديد من الانسجة ومنها البروستات وحويصلات الشعر ، ان لهذا الدواء خصوصية لاثباط 5- الفا ردكتيز نوع 2 الذي يعمل في الذكور بشكل رئيسي على المسلك البولي التناسلي .

يستخدم لعلاج تضخم البروستات الحميد حيث يؤدي الى قلة حجمها وتحسن المسلك البولي وطرح البول ، كما لوحظ ان العلاج يعطي ذروة التأثير بعد 6 اشهر وان الغدة الاكثر تضخماً تعطي نتائج افضل ، ان الدواء فعال عن طريق الفم ويتأيض في الكبد وتطرح مؤيضاته في البول والبراز , عمر النصف البلازمي 4-8 ساعات , بالامكان تحمله لدى اغلب المرضى ومن اعراضه الجانبية , انقاص الرغبة الجنسية و العنة , وقلة حجم القذفة المنوية والطفح الجلدي وتورم الشفاه .

الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 5 ملغم ويعطي لتضخم البروستات الحميد بجرعة 5 ملغم عن طريق الفم وتقييم بعد 6 اشهر .

الستيرويدات البنائية Anabolic steroides

وهي اندروجينات مصنعة لها تأثير بنائي عالي وتأثير اندروجيني قليل مثل ناندرولون nandrolone, اوكسي ميثولونoxymetholone, ستانوزولول stanozolol , ميثانداينون methandienone , وادوية اخرى.

المستحضرات الدوائية

- ميثانداينون methandenone 2ملغم/مل وحقن 25ملغم/مل
- ناندرولون فنيل بروبيونيت nandrolone phenyl propionate حقن 10 و25ملغم/مل
- ناندرولون ديكانويت nandrolone decanoate حقن 25و100ملغم/مل
- اوكسي ميثولون oxymetholone حبوب 5ملغم
- ستانوزولول stanozolol حبوب 2 ملغم

الاستخدامات

- تنخر العظام osteoporosis خصوصاً في الشيوخ الذكور .
- الحالات الهدمية catabolic states : في الامراض الحادة , الجروح الشديدة , الجراحات الكبيرة فأن الستيرويدات البنائية تقلل فقدان النايتروجين السريع خلال فترة قصيرة .
- عدم الكفاية الكلوية renal insufficiency : الستيرويدات البنائية تقلل تكوين اليوريا ويقلل عدد مرات الحاجة الى ديلزه في الفشل الكلوي .
- تستخدم في النمو دون الطبيعي في الاطفال .
- تستخدم في فقر الدم الناجم عن قلة تنسج نخاع العظم او المصاحبة للاورام او امراض الدم الانحلالية : تستخدم مع العلاج بالارثروبايوثين لمدة 2-3 أشهر حيث تؤدي الى زيادة في كريات الدم الحمر والهيموكلوبين.
- لزيادة القدرة البدنية للرياضيين : عندما تحقن خلال التدريب فأنها تزيد الكفائة العضلية واستخدام الستيرويدات البنائية لهذا الغرض يعد من سوء استخدام الادوية abuse وغالباً ما يجري فحصاً للرياضيين لاثبات عند من تعاطيهم الشرويدات البنائية قبل بدء المنافسات .

الاعراض الجانبية

لوحظ ان الستانوزولول يؤدي الى حدوث اليرقان كما انه يرفع LDL ويقلل HDL أي ان تأثيره سلبياً على المكون الدهني في البلازما كما ان جميع الستيرويدات البنائية تحدث الاعراض الجانبية للاندروجينات التي ذكرت سابقاً بسبب تأثيرها الاندروجيني , الاسترجال في النساء , حب الشباب , اللانطفية , البلوغ المبكر في الاطفال , اليرقان , سرطان الكبد , تضخم الاثداء ...الخ .

الادوية المستخدمة في علاج انتعاض القضيب Drugs used in dysfunction

ان اهم مصادر الاشارات العصبية الحسية التي تبدأ العملية الجنسية عند الذكر هي حشفة القضيب glanspenis حيث تقوم بنقل الاشارت الجنسية الى الجهاز العصبي حيث ان الفعل التدليكي لحشفة القضيب ينبه الاعضاء النهائية الحسية وتمر الاشارات بدورها خلال العصب الفرجي الى الضفيرة العجزية الى القسم العجزي للنخاع صعودا الى باحات متخصصة في الدماغ .

ان انتعاض القضيب يعد التأثير الاولي للتنبيه الجنسي الذكري ويتسبب الانتعاض بالاشارات اللاودية parosympthatic التي تمر من القسم العجزي للنخاع خلال الأعصاب الحوضية الى القضيب ويعتقد ان هذه الالياف (عكس الالياف اللاودية الاخرى) تفرز اوكسيد النتريك بدل من الاستيل كولين، ويرخي اوكسيد النتريك شرايين القضيب وكذلك الشبكة العضلية لنسيج الانتعاض erectile tissue للجسم الكهفي corpora cavernosa والجسم الاسفنجي corpus spongiosum في القضيب حيث تملئ الجيوب الكهفية مؤدية الى الانتعاض بسبب جريان الدم الشرياني والغلق الجزئي للتدفق الوريدي .

عندما يصبح المنبه الجنسي شديداً جدا تبدأ منعكسات النخاع باصدار دفعات ودية من القطنيتين الاولى والثانية وخلال الضفيرتين الوديتين الحثلية والحوضية الى الاعضاء التناسلية ليبدأ القذف emission والدفق ejaculation ويبدأ القذف مع تقلص قناة الاسهر vas deferens والانبولة ampulla ليؤدي الى خروج النطف الى الاحليل الداخلي كما تتقلص الشبكة العضلية للبروستات والحويصلتين المنويتين مؤديا الى قذف السائل البروستاتي والمنوي ودفع النطف الى امام وتمتزج كل هذه السوائل في الاحليل الداخلي مع المخاط الذي افرزته مسبقا الغدة البصلية الاحليلية لتكوين المنى وتسمى هذه العملية القذف emission ، حيث يثير امتلاء الاحليل الداخلي اشارات حسية تنتقل عبر العصب الفرجي الى المنطقة العجزية من النخاع مما يؤدي الى استثارة التقلص المنتظم للغدد التناسلية الاضافية وتسبب تقلص العضلتين الاسكية schiocavernosus والبصلية الاسفنجية bulbocavernosus التي تضغط على قواعد انسجة القضيب الناعضة وتسبب هذه التأثيرات حصول دفق المني من الاحليل الى الخارج ejaculation كما ان التقلصات المنتظمة للعضلات الحوضية وحتى عضلات جذع الجسم تسبب حركات دفع للقضيب مما يساعد في دفع المني الى اعمق ردوب المهبل وربما الى عنق الرحم .

سترات السلدنافيل Suldenafil citrate

السلدنافيل هو دواء مثبط لانزيم فوسفوداي استريز-5 (PDE-5) اشتهر هذا الدواء بالفياكرا لان مصنعه هو رونالد فيراك Virag Roland الفرنسي .

لقد عرف ان الاثارة الجنسية تؤدي الى تنشيط انزيم مصنع اوكيد النتريك No.synthetase الذي يحول حامض الأرجين الى اوكسيد النتريك , حيث ان الاخير يحفز الكوانيليت سايكليز مؤدياً الى تكون cGMP, الذي يقوم هو الاخر بتحفيز انزيم البروتين كاينيز ومن ثم يتثبط ارتباط الأكتين بالمايوسين فيؤدي الى ارتخاء العضل الأملس المحيط بشرايين الجسم الكهفي والاسفنجي للقصب مما يؤدي الى زيادة تدفق الدم وزيادة انتعاض القضيب . يمتص السلدنافيل ستريت بسرعة من الامعاء ويعطي ذروة التركيز في البلازما بعد 60 دقيقة , يؤيض السلدنافيل بنزع المثيل Desmethyl بالانزيمات الكبدية وتكون فعالية المؤيض المنزوع المثيل 50% من المركب الاصلي , يطرح مركب سلدنافيل منزوع المثيل في البول 13% وفي البراز 8% و1% عن طريق السائل المنوي

يستخدم السلدنافيل لعلاج حالات نقص القدرة الجنسية الناجمة عن اصابات النخاع الشوكي و المصاحبة للداء السكري و ارتفاع الضغط الشرياني و امراض الاوعية المحيطة و استئصال البروستات.

سترات السلدنافيل محضر على شكل حبوب تحتوي 100,50,25 ملغم ، ينبغي تحاشي اعطائه في امراض القلب الاختناقيه خصوصاً المرضى الذين يتعاطون النترات وذلك للتداخل الدوائي بينهما , او الادوية المضادة لتخثر الدم والقرحة الهضمية كما لايعطي الى المرضى الذين يكون نقص الانتعاض القضيبي لديهم بسبب تشوهات تشريحية او تليف الاجسام الكهفية .

الاعراض الجانبية المسجلة تتمثل في الصداع , عسر الهضم احتقان الغشاء المخاطي وسيلان الانف , احمرار الوجه الناجم عن التوسع الوعائي , اضطرابات الرؤية اللونية خصوصاً اللونين الازرق والاخضر, حساسية الجلد .

فاردنافيل Vardenafil و تادالافيل tadalafil :

حضر دواء اخر من نفس المجموعة هو فاردنافيل Vardenafil له نفس خصائص الحركية الدوائية للسلدنافيل ونفس الاستخدامات , تادالافيل tadalafil أبطئ فعلاً وله عمر نصف 18 ساعة ولا يتأثر امتصاصه بالأكل او الكحول، وعموماً اذا كان لابد من توقيت النشاط الجنسي مع تعاطي السلدنافيل والفاردينافيل لقصر فترة فعلهما فليس هنالك من حاجة لذلك مع تادالافيل لطول فترة فعله .

ادوية الداء السكري Drugs of diabetes

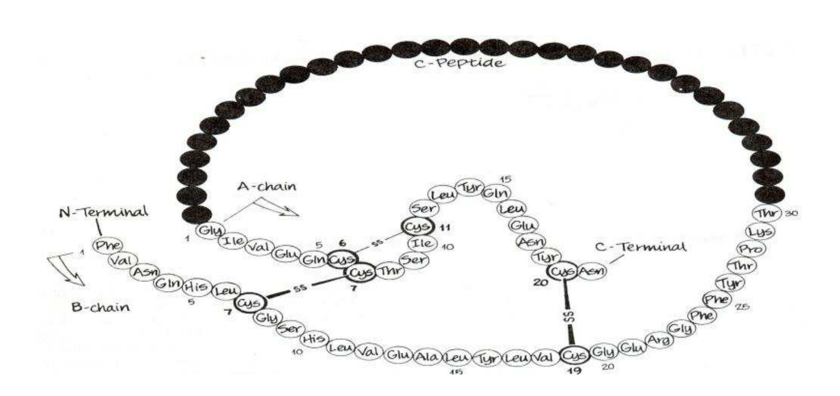
الانسولين والادوية المخفضة للسكر الفمية insulin and oral hypoglycemic

لقد عرف مرض السكر منذ قرون كمرض يتميز بطرح كميات كبيرة من البول الحاوي على مناسيب عالية من السكر ، العطش وفي الحالات الشديدة الحماض الكيتوني والاغماء والموت وفي عام 1921 وجد بانتنك Banting وبيست Best من جامعة تورنتو ان خلاصة البنكرياس بامكانها السيطرة على مستوى السكر في الدم ثم تم استخلاص الانسولين للاستخدام السريري .

ان السكري يصنف الى نوعين هما النوع الاول او مايسمى بالنوع المعتمد على الانسولين والنوع الثاني او مايسمى النوع غير المعتمد على الانسولين ، كما ان النوع الاول غالبا يبدأ بعمر مبكر قبل البلوغ ويتميز بتحطم خلايا بيتا في جزر لانكرهانس في البنكرياس وينتج عنه نقص شديد في الانسولين ، النوع الثاني يحدث في أعمار أكبر وربما لا يكون نقص الانسولين السبب الوحيد لحدوثه .

ان هدف العلاج في كلا النوعين هو الحفاظ على ستوى سكر الدم للحد من تطور العواقب الخطيرة لمرضى السكري .

الانسولين هو بروتين وزنه الجزيئي 6000 يتكون من سلسلتي متعدد الببتايد يحتويان 51 حامضا أمينيا (سلسلة A تحوي 21 حامضا أمينيا) (وسلسلة B تحوي30 حامضا أمينيا) ترتبط السلسلتان باصرتين ثنائية السلفايد (شكل رقم 30) وينتج الانسولين في خلايا بيتا في جزر لانكرهانس . يتكون الانسولين ابتداءاً كجزيئة كبيرة تسمى ماقبل الانسولين proinsulin والتي تضم سلسلة اخرى هي سلسلة C بالاضافة الى سلسلتي الانسولين والتي تتكون هي الاخرى من جزيئة اكبر تسمى pre-proinsulin تنفصل سلسلة C بواسطة الانزيمات الحاله proteolytic enzymes لتحرير الانسولين .



شكل رقم 30: تركيب الانسولين

يختلف انسولين الابقار عن انسولين الانسان بثلاث احماض امينية (الحامض الاميني رقم 8 ورقم 10 في سلسلة A والحامض الاميني رقم 30 في سلسلة B) ويختلف انسلوين الخنزير عن انسولين الانسان بحامض اميني واحد (الحامض الاميني رقم 30 في سلسلة B)، اما سلسلة C فان احماضها الامينية 31 في الانسان و33في الخنازير و 30 في الابقار (شكل رقم 29) .

شكل رقم 29: تركيب الانسولين في الانسان والابقار والخنازير

النوع	الاحماض الامينيه			
	سلسة A حامض أميني رقم 8	سلسلة A حامض أميني رقم 10	سلسلة B حامض أميني رقم 30	عدد الأحماض الأمينيه في سلسلة C
الأنسان	ثريونين	أليوسين	ثريونين	31
الخنزير	ثريونين	أليوسين	ألنين	33
الأبقار	ألنين	فالين	ألنين	30

ان الانسولين في خلايا بيتا في جزر لانكرهانس في البنكرياس (قد يصل الى 200 وحدة) معبأ ومخزون في حبيبات افرازية وعندما يحصل التحفيز الملائم فان الحبيبات تطرح الانسولين الى الخارج بعملية exocyosis ويطرح مع الانسولين بعض جزيئات ماقبل الانسولين وسلاسل C الى الدورة الدموية ولكن ليس لها فعالية بايولوجية مهمة . ان اقوى المحفزات لتحرر الأنسولين هو ارتفاع كلوكوز الدم . اما المحفزات الاخرى فتضم السكرتينsecertin وبنكريوزارايمين pancreozymin ومتعدد الببتايد المثبط للمعدة gastroinhibitory polypeptide والكاسترين والكلوكاكون وبعض الأحماض الامينية مثل الأرجنين والليوسين والأحماض الدهنية الحرة free fatty acids .

الادرينالين والنورادرينالين عن طريق مستقبلات ألفا يثبط تحرر الانسولين المحفز بالكلوكوز ، اما شادات مستقبلات بيتا 2 فانها تحفز افراز الانسولين وغالقات مستقبلات بيتا تثبطه ان افراز الانسولين يثبط بتحفيز الاعصاب الكولينية او العصب التائه . كما ان السوماتوستاتين يثبط افراز الانسولين . ولكن يبقى الكلوكوز اقوى المحفزات، وان الكلوكوز المعطى عن طريق الفم يكون تحفيزه للانسولين اكثر من الكلوكوز المعطى وريديا مما يشير الى ان العوامل المتحررة بالجهاز الهضمي تلعب دورا في التحفيز .

ان ارتباط الانسولين بمستقبله في اغشية خلايا الجسم ينتج عنه تغيرات تركيبية في الغشاء وزيادة نفاذيته للكلوكوز والأحماض الأمينية والأيونات مثل البوتاسيوم والمغنسيوم والفوسفات ، كما يزداد استخدام الكلوكوز داخل الخلايا لانتاج الطاقة . ان الانسولين وعن طريق رسل ثانوية second messengers يقلل تحطم

الكلايكوجين ويحفز تكوينه كما ان آلية تسهيل دخول الكلوكوز الى الانسجة المحفزة بالانسولين غير مطلوبة في الانسجة العصبية وكريات الدم الحمر وخلايا الكبد وربما الامعاء ونبيبات الكلية .
الانسولين هو هرمون بنائي حيث يزيد أخذ الكلوكوز من قبل العضلات والانسجة الاخرى ويزيد من الأيض التـاكسدي oxidative metabolism وان هذا يمنع انحلال البروتين وتحول الأحماض الأمينية الى كلوكوز في الكبد ويمنع حركة الأحماض الشحمية من الأنسجة الشحمية وتحللها في الكبد الذي يصاحبه تكون الأجسام الكيتونية كما انه يحفز تكون الأحماض الشحمية من الكلوكوز.
الانسولين مثل أي بروتين آخر فانه يهضم ويثبط نشاطه عند اعطائه عن طريق الجهاز الهضمي لذا يجب اعطائه حقنا ، يمتص الانسولين سريعا من الحقن تحت الجلد ويؤيض بانزيم الانسولينيز insulinase الموجود في الكبد والكلى . عمر نصف الانسولين قصيرا جدا (دقائق) لذلك حضرت عدة مستحضرات تختلف فيما بينها بوقت بدأ الفعل وبطول فترة الفعل . وان الانسولين المستخدم في هذه المستحضرات قد يكون انسولين الخنزير او انسولين الانسان المحضر بتقنية الحامض النووي DNA (كل ملغم انسولين = 25-27 وحدة بناءاً على نقاوة الانسولين) .

مستحضرات الانسولين(جدول ر قم 43):
حضرت العديد من مستحضرات الانسولين التي تتفاوت في بداية فعلها وذروة تأثيره وطول فترة فعاليتها وتصنف المستحضرات بناءاً على ذلك الى مستحضرات سريعة المفعول ، متوسطة المفعول وطويلة المفعول .

- **الانسولين النظامي Regular (clear , crystalline zinc insulin , CZI)** :
وهو مستحضر عديم اللون (صافي) يضاف له الزنك للحفاظ على الشكل البلوري ، يحقن تحت الجلد وفي العضل وفي الوريد ، فترة فعله سريعة ، يبدأ فعله بعد 30-60 دقيقة من الحقن تحت الجلد ويعطي ذروة التأثير بعد ساعتين وفترة فعله 6-8 ساعات ، وحينما يعطي وريدياً فان فعله يبدأ بعد 10-30 دقيقة وذروة تأثيره تحصل بعد 30-60 دقيقة وفترة فعله 1-2 ساعة .

– **NPH insulin (Neutral protamine Hagedorn , Isophane , Cloudy)**:
وهو معلق suspension غير صافي (خابط) مع كمية من الزنك للمحافظة على الشكل البلوري وكمية من البروتامين تضاف لاطالة فعله ،يحقن تحت الجلد فقط ، يبدأ فعله بعد 1-2 ساعة من الحقن تحت الجلد ويعطي ذروة التأثير بعد 8-10 ساعة وفترة فعله 20-24 ساعة .

- **PZI insulin (Protamine zinc insulin)** :
وهو معلق suspension غير صافي (خابط) يضاف له الزنك لتثبيت الشكل البلوري ويضاف كمية فائضة من البروتامين لاطالة الفعل ، يحقن تحت الجلد فقط ، يبدأ فعله بعد 4-6 ساعة من الحقن تحت الجلد ويعطي

ذروة التأثير بعد 12-14 ساعة وفترة فعله 24-36 ساعة ، ان الفرق بين PZI و NPH ان الأول فيه كمية فائضة من البروتامين ولا ينبغي ان يمزح مع الانسولين النظامي لان البروتامين الفائض يرتبط بالانسولين النظامي ويؤخر عمله ويطيل فعله .

- lente insulins

وهو مجموعة من المعلقات غير الصافية (الخابطة) تثبت في دارئ الاستيت acetate buffer والزنك ، تحقن تحت الجلد فقط . نوع semi lente insulin يبدا فعله بعد ساعة من الحقن تحت الجلد ويعطي ذروة تأثيره بعد 3-6 ساعات وفترة فعله 12-16 ساعة . اما مستحضر ultralent insulin فيبدأ فعله بعد 4-6 ساعات من الحقن تحت الجلد ويعطي ذروة تأثيره بعد 14-18 ساعة وفترة فعله 24-36 ساعة .

اما مستحضر lente فهو عبارة عن خليط 70% نوع ultra lente و 30% semi lente ، ويبدأ فعله بعد 1-2 ساعة من الحقن تحت الجلد، ويعطي ذروة تأثيره بعد 8-10 ساعة وفترة فعله 20-24 ساعة

حدول رقم 43: مستحضرات الانسولين قصيرة ومتوسطة وطويلة المفعول

المستحضرات	النوع	المظهر	بداية الفعل (ساعة) من الحقن	ذروة الفعل (ساعة) من الحقن	فترة الفعل (ساعة)	بالامكان خلطه مع
المستحضرات قصيرة المفعول	Regular , solube , crystalin zinc insulin , CZI , clear	صافي	0و5-1	4-2	8-6	Semilente lente , ltralent , NPH
	Semi lente , insulin zince suspension , amorphous	غير صافي (خابط)	1	6-3	16-12	Regular , lente
المستحضرات متوسطة المفعول	Lente (ultralente: semilente , 7:3)	غير صافي (خابط)	2-1	10-8	24-20	Regular,lente,semilente
	NPH,Neutral rotamine hagedorn , isophane	غير صافي (خابط)	2-1	10-8	24-20	Regular
المستحضرات طويلة المفعول	Ultra lente	غير صافي (خابط)	6-4	18-14	36-24	Regular , semi lente
	PZI , protnmine zinc insulin	غير صافي (خابط)	6-4	20-14	20-14	

جدول رقم 43: مستحضرات الانسولين قصيرة ومتوسطة وطويلة المفعول

-حضرت نظائر انسولين سريعة المفعول تم تحضيرها بعد تحوير بعض الاحماض الامينية لتسريع امتصاصها من منطقة الحقن . من هذه النظائر لسبرو انسولين lispro insulin وانسولين اسبارت insulin aspart التي تعطى فعلها بعد عشر دقائق من الحقن تحت الجلد . ان كلا النوعين يرتبطان بمستقبلات الانسولين غير ان انسولين اسبارت له الفة للارتباط بمستقبلات عامل النمو المشابه للانسولين (IGF-1)، ينظر جدول (44) نظائر الانسولين سريعة المفعول .

- مضخة الانسولين : هي مضخة محمولة تطبق خارجيا تعطى تجهيز مستمر من الانسولين تحت الجلد من خلال ابرة حقن تحت جلدية ، المضخة تعطى سرعة حقن محددة بين الوجبات ومن الممكن تنظيم الحقن يدويا خلال الوجبات . يستخدم فيها غالبا الانسولين قصير المفعول .

جدول رقم 44: نظائر الانسولين سريعة المفعول

النوع	المستحضرات	بداية الفعل (دقيقة) من الحقن	ذروة الفعل (ساعة) من الحقن	فترة الفعل (ساعة)
مستحضرات أنسولين سريعة المفعول	LISPRO INSULIN	20-10 دقيقة	2-1	4-2
	INSULIN ASPART	20-10	1	5-3

الاستخدامات السريرية لمستحضرات الانسولين

1-مرض السكري

ان مستحضرات الانسولين تستخدم كعلاج تعويضي خصوصا للنوع الاول من مرض السكر وتعطى بجرع كافية لان تجعل مستوى السكر في الدم طبيعيا مع بول خالي من السكر والاجسام الكيتونية .

2-اغماء مرض السكري او الحماض الكيتوني السكري

انها حالة طارئة لان المريض قد يموت نتيجة الجفاف والحماض acidosis لذا تقتضي العلاج السريع بالانسولين النظامي regular insulin في الوريد او تحت الجلد حيث ان الانسولين سريع الفعل سيكون مطلوبا لعلاج حالة فرط السكري مع السوائل الوريدية ، يعطى الانسولين النظامي بجرعة 1و0-2و0 وحدة / كغم عن طريق الوريد يليه 1و0 وحدة / كغم / ساعة بالتسريب الوريدي وان انخفاض السكر 10 % لكل ساعة يعتبر استجابة كافية .

الاعراض الجانبية للانسولين :

1- انخفاض سكر الدم : انه العرض الاكثر حدوثا مع استخدام الانسولين وغالبا يحدث لدى المرضى الذين تكون حاجتهم للانسولين متأرجحة بشكل لا يمكن التنبؤ به ، كما انها تحدث عند اعطاء الانسولين بجرعة اكثر من الحاجة او عند اعطائه مع اهمال وجبات الطعام او عند تطبيق تمارين شاقة . تعالج الحالة باعطاء الكلوكوز وريديا حيث انه يعكس الحالة سريعا بينما لا يفضل كثيرا اعطاء كلوكاكون وريديا او الادرينالين تحت الجلد.

2- التفاعلات الموضعية : قد يحصل تورم واحمرار ووخز او تقريص في منطقة الحقن يحدث عند اول استخدام للانسولين ، كما ان ضمور شحمي lipodystrophy غير منتظم للشحوم تحت الجلدية يحدث مع تكرار حقن الانسولين في نفس المنطقة ، ولمنع حصول الحالة يجب استبدال منطقة الحقن بين فترة واخرى وعموما ان الحالة قليلة الحدوث مع استخدام المستحضرات عالية النقاوة .

3- الاستسقاء : قد يحصل الاستسقاء او الخرب في الوجه لفترة قصيرة وهو ليس بذات اهمية ويصل عند بداية العلاج بالانسولين .

4- الحساسية للانسولين : وقد تحصل حساسية شديدة مع الشري urtiaria ووالاستسقاءات في 1-2 % من المرضى وان الحساسية قد لا تعود غالبا للانسولين وربما للكميات القليلة من البروتينات الاخرى المصاحبة له عند الاستخلاص، وعموما لا تحصل هذه الحالة مع مستحضرات الانسولين عالية النقاوة ، وقد تحصل الحالة نتيجة استخدام مستحضرا انسولين الخنزير وفي تلك الحالة يجب استبدال المستحضر الى مستحضر انسولين الانسان .

5- مقاومة الانسولين : حتى عندازالة البنكرياس من الانسان فأنه يحتاج الى 30-50 وحدة من الانسولين يوميا للسيطرة على مستوى السكر عند الحدود الطبيعية ، غير ان وصول حاجة مريض السكري الى 200 وحدة او اكثر في اليوم يدل على ان المريض لديه مقاومة للانسولين وربما تكون المقاومة بسبب زيادة افراز هرمونات قشرة الغدة الكضرية، او تكون اجسام مضادة للانسولين وعموما حتى ان تكونت المقاومة للانسولين فهي ربما تكون خاصة بالنوع وتكون اكثر حدوثا لانسولين الابقار منها لانسولين الخنزير وعموما يعد استخدام انسولين الانسان علاجا للحالة ومن الجدير بالذكر سجلت حالات مقاومة للانسولين بسبب تكون اجسام مضادة لمستقبل الانسولين.

الادوية المخفضة للسكر الفمية Oral hypoglycemic

ان هذه الادوية تخفض مستوى الكلكوز عند اعطائها عن طريق الفم . ان مشكلة الانسولين كانت تتمثل بعدم امكانية اعطائه الا عن طريق الحقن ، لذا فقد انشغل العديد من الباحثين بالبحث عن ادوية بالامكان اعطائها عن طريق الفم وتم تفحص فعالية السلفنميدات في الاربعينات لهذا الغرض تلك المركبات التي تتمثل فعاليتها في قتل الجراثيم فوجد ان بعضها تخفض سكر الدم كعرض جانبي لها . على أي حال ان اول مجموعة من الادوية

استخدمت سريريا لهذا الغرض هي مركبات سلفونيل يوريا sulfonylurea حيث ادخل اول افرادها (تولبيوتمايد tolbutamide) للاستخدام عام 1957 ثم تلا ذلك دخول العديد من الادوية من هذه المجموعة ومن ثم في السبعينات دخلت مجموعة اخرى تمثل الجيل الثاني من هذه المجموعة لها فعالية 20-100 مرة بقدر فعالية ادوية الجيل الاول وسريريا اول مركب من مجموعة البكونايد biguanide دخل الاستخدام هو فنفورمين phenformin عام 1957 ثم تلاه المتفورمين ، وحديثا ادخلت مجاميع اخرى منها مثبطات ألفا كلوكوسيديز α- glucosidase ونظائر الميكليتنايد وثايوزوليدين دايون لذا فان الادوية المخفضة للسكر الفمية تضم المجاميع التالية (جدول رقم 45):

1- سلفونيك يوريا sulfonyluria

أ- الجيل الاول

- تولبيوتمايد Tolbutamide
- كلوربروبمايد Chlorpropamide

ب- الجيل الثاني

- جلبنكلمايد Gilbenclamide
- كلبيزايد Glipizide
- كلكليزايد Gliclazide
- كليميبرايد Glimepiride

2- بكونايد Biguanides

- فنفورمين Phenformine
- متفورمين Metformine

3- نظائر الميكليتنايد Meglitinide analogues

- ريباكلانايد Repaglinide
- ناتيكلنايد Nateglinide

4- ثايوزوليدين دايون Thiozolidine diones

- روسيكليتازون Rosiglitazone
- بايوكليتازون Pioglitazone

5- مثبطات الفا كلوكوسايديز α- glucosidase inhibitors

- أكاربوز Acarbose
- مكليتول Miglitol

توليبتمايد كلوربروبمايد جلبنكلمايد

كلبيزايد كلكليزايد كليميبرايد

فينفورمين مينتفورمين ريباكلانايد

ناتيكلنايد اكاربوز مكليتول

سلفونيل يوريا sulfonylurea

وهي اشيع الادوية استخداما في السكر غير المعتمد على الانسولين . ان آلية العمل الرئيسية لهذه المجموعة هي تحفيز تحرر الانسولين من بنكرياس المريض وبجرع عالية يمنع انتاج السكر في الكبد فضلا عن ذلك فان ادوية الجيل الثاني لها تأثيرات خارج البنكرياس تتمثل بزيادة حساسية الانسجة للانسولين ،على أي حال ان هذه الادوية غير فعالة في السكري النوع الاول وحتى في سكري النوع الثاني الشديد بسبب قلة اعداد خلايا بيتا الحية فيهما كما ان المرضى البدناء تكون استجابتهم ضعيفة للسفونيل يوريا بسبب قلة الحساسية للانسولين في هؤلاء المرضى .

ان السلفونيل يوريا تعمل على مستقبل يتمثل بأقنية البوتاسيوم الحساسة للادنوسين ثلاثي الفوسفات (K_{ATP}) الذي يوجد على السطوح الغشائية لخلايا بيتا . غلق هذه القنوات يؤدي الى ازالة استقطاب اغشية خلايا بيتا وانفتاح اقنية الكالسيوم المحكومة بالشحنة فيدخل الكالسيوم الى خلايا بيتا مؤديا الى انفتاح الحبيبات الحاوية على الانسولين ، ان مستوى الادنوسين ثلاثي الفوسفات والادنوسين ثنائي الفوسفات ينظم أقنية البوتاسيوم بناءا على مستوى الكلوكوز ان قنوات البوتاسيوم الحساسة للادنوسين ثلاثي الفوسفات تنغلق عندما يرتبط السلفونيل يوريا بمستقبلها المسمى SUR1 .

السلفونيل يوريا تمتص بشكل جيد من المسلك الهضمي ارتباطها ببروتينات البلازما يصل الى 90% وتتميز بحجم توزيع قليل (2و0-4و0 لتر / كغم) ، تتفاوت السلفونيل يوريا في درجة الأيض في الكبد او في الكلية بعض مؤيضاتها فعاله لذلك فانها تتفاوت في اعمار النصف وفترة الفعل، السلفونيل يوريا ومؤيضاتها تطرح عن طريق البول او البراز. الجيل الاول من السلفونيل يوريا لم يعد يستخدم بكثرة بسبب عدم خصوصيتها وتأخر فترة فعلها وطول فترة فعل بعضها وما يصاحبها من مدى واسع من الاعراض الجانبية .

الكلوربروبمايد يتميز ببطئ بداية الفعل ولا يصل الدواء الى ذروة فعله الدوائي الا بعد 1-2 اسبوع كما انه لا يصفي من الجسم الا بعد مرور عدة اسابيع على قطع العلاج ، كما ان للدواء العديد من الاعراض الجانبية .

تولبيوتمايد tolbutamide يعتبر قصير المفعول لذا يفضل في المرضى الذين يحدث لهم انخفاض شديد في السكر عند العلاج بخافضات السكر الفمية ،

اما الجيل الثاني من السلفونيل يوريا فيتميز بخصوصيته العالية وألفته الشديدة لمستقبلات SUR1 كما ان بداية فعلها سريعة واعراضها الجانبية أقل وربما يكون لها تأثيرا مدررا خفيفاً وارتباطها ببروتينات البلازما أعلى من أدوية الجيل الأول .

جلبنكلمايد glibenclamide حوالي 150 مرة اقوى من التولبيوتمايد ومرتين اقوى من كليبزايد ، يتأيض بشكل كامل في الكبد الى مؤيضين ضعيفين من حيث فعاليتهما المخفضة للسكر وتطرح في البول ، معدل فترة فعل الدواء 24 ساعة .

كلبيزايد glipizide مشابه للجلبنكلمايد لكنه يتأيض في الكبد الى كليمبيرايد glimeperide الذي يتأيض الى مؤيض اقل فعالية ويطرح في البول والبراز .

الاعراض الجانبية

- انخفاض سكر الدم : ويعتبر العرص الاكثر شيوعا واحيانا قد يكون شديدا وهو اكثر شيوعا في الشيوخ او مرضى الكبد والكلى او حينما تعطى مركبات السلفونيل مع ادوية اخرى تخفض سكر الدم .

- انخفاض سكر الدم اكثر مع استخدام الكلوبروبمايد واقل مع التولبيوتمايد وكلبيزايدو جلبيكلمايد وكلمبيرايد.

- الاعراض الجانبية غير الخاصة : مثل الغثيان والقيء والنفاخ و الاسهال او الامساك و الصداع وزيادة الوزن.

- فرط التحسس : الطفح الجلدي ،الحساسية للضوء ، نقص كريات الدم البيض الوقتي ، واحيانا زيادة كريات الدم البيض غير الحبيبية . الكلوربرومايد قد يحدث اليرقانو يزيد حساسية الكلية للهرمون المانع للابالة .

ان هذه الادوية تطرح في الحليب ولا ينبغي اعطائها للمرضعات .

بكونايد Beguanides

استخدم من هذه المجموعة الفنفورمين phenformine لفترة تزيد على ثلاثين سنة ولكن اوقف استخدامه بسبب مايحدثه من حماض حامض اللاكتيك lactic acidosis لذا فان من هذه المجموعة يستخدم فقط دواء المتفورمين metformin لعلاج مرضى السكري غير المعتمد على الانسولين الذين لا يستجيبون للحمية الغذائية . ان المتفورمين لا يؤثر على افراز الانسولين لكنه يثبط انتاج الكلوكوز في الكبد ويزيد اخذ الانسجة المحيطية للكلوكوز وانه من النادر ان يحدث انخفاضا في السكر ، ويفضل في المرضى البدناء كما انه يستخدم لعلاج متلازمة المبيض متعدد الاكياس ومايصاحبه من داء الشعرانية ويزيد خصوبة النساء ربما بالاقلال من انتاج الاندروجينات . يعطى المتفورمين مرتين الى ثلاث مرات يوميا وقت الوجبات .

الاعراض الجانبية تشمل اعراض الجهاز الهضمي ومنها الغثيان والقيء وفقدان الشهية ، طعم معدني في الفم وعدم ارتياح بطني والاسهال وتحصل هذه الاعراض في 20% من الذين يتعاطون الميتفورمين وبالامكان اقلال هذه الاعراض بالابتداء بجرعة قليلة ثم تنظيم الجرعة بناءا على الحاجة . ان المتفورمين ايضا يحدث حماض حامض اللاكتيك ولكن حدوثه نادر ماعدا في مرضى العجز الكلوي او العجر القلبي كما ان المتفورمين يجب تحاشيه ايضا في مرضى عدم الكفاية الكبدية وقد ظهرت مستحضرات جديدة تضم الميتفورمين والجلبنكمايد (بكونايد + سلفونيل يوريا) .

نظائر المكليتنايد Meglitnide analogues

وهي عبارة عن ادوية محفزة لافراز الانسولين سريعة الفعالية وقصيرة فترة الفعل .

ريباكلنايد repaglinide :

يعمل على مستقبلات السلفونيل يوريا فضلا عن عمله على مستقبلات اخرى محفزا افراز الانسولين . انه يحفز الافراز بشكل سريع وهو قصير الفعالية يعطى قبل كل وجبة طعام لمنع ارتفاع السكر بعد الطعام . اعراضه الجانبية قليلة وخفيفة ومنها الصداع وعسر الهضم وزيادة الوزن ويعد هذا الدواء بديل السلفونيل يوريا في السكر غير المعتمد على الانسولين كما ويعطى مع المتفورمين ويقتضي تحاشي اعطائه في الامراض الكبدية . ناتيكلنايد nateglinide وهو ايضا سريع الفعالية وقصير فترة الفعل بل ان فعله اقصر من الريباكلنايد يؤخذ قبل وجبة الغذاء بفترة 10-30 دقيقة ، اعراضه الجانبية خفيفة وتتضمن الدوار والغثيان واعراض تشبه الانفلونزا ، وآلام المفاصل وعموما لا تحدث نظائر المكليتنايد انخفاضا في مستوى السكر تحت المستوى الطبيعي الا نادرا .

جدول رقم 45 : الخصائص الرئيسية لخافضات السكر الفمية

الادوية		عمر النصف البلازمي (ساعة)	فترة الفعل (ساعة)	طريقة تصفية الدواء	الجرعة اليومية	عدد الجرع اليومية	الملاحظات
سلفونيل يوريا							
ادوية الجيل الاول	تولبيوتمايد tolbutamide	8-6	8-6	الكبد	5و0-3 غرام	3-2	ضعيف الفعل،فترة فعله قصيرة ، امين خصوصا في المرضى الذين يحدث لهم انخفاض السكر مع الادوية الاخرى
	كلوربروبمايد chlorpropamode	36-30	48-36	الكبد ،الكلى	1و0-5و0غرام	1	اطول فعلا ربما يسبب انخفاض السكر لفترة طويلة ، ينشط فعل الهرمون المانع للابالة ADH ، يحدث يرقان اكثر من بقية الادوية
ادوية الجيل الثاني	جلنكلمايد Gilbenclamide	6-4	24-18	الكبد	5-15 ملغم	2-1	اكثر فعالية، بداية فعله بطيئة ،ربما يكون ذي جدوى حينما تفشل الادوية الاخرى ،يطرح في البول والبراز كمؤيضات ، فترة فعله طويلة
	كلبزايد glipizide	5-3	18-12	الكبد	20-5	2-1	سريع الفعل بالامكان اعطائه مرة واحدة في اليوم
	كلكليزايد gliclazide	20-8	24-12	الكبد	240-40 ملغم	2-1	لديه فعاليه ضد تجمع الصفيحات الدموية ،يقلل الجذورالحرة يؤخر حدوث اعتلال الشبكية السكري
	كليميبرايد glimepride	7-5	24	الكبد	1-6 ملغم	1	له فعل قوي خارج البنكرياس يعطى مرة واحدة وبالامكان قسمتها الى جرعتين يوميا اذا كانت الجرعة اليومية اكثر من 4 ملغم
بكونايد							
فنفورمين phenformin		10-3	12-8	الكبد والكلى	25-150 ملغم	3-1	قد يحدث الحماض بحامض اللاكتيك (lactic acidosis) اوقف استخدامه في العديد من الدول
متفورمين metformin		5و1-3	8-6	الكلى	5و0-2 غرام	4-2	لا يتأيض، وحدوث الحماض بحامض اللاكتيك اقل كثيرا من الفنفورمين
نظائر الميكليتنايد meglitinide analogues							
ريباكلنايد repaglinide		اقل من او يساوي 1	3-2	الكبد	1,5-8 ملغم	4-3	
ناتيكلنايد nateglinide		5و1	3-2	الكبد	480-180 ملغم	4-3	
ثايوزولدين دايون thiozolidinediones							
روسيكليتازون rosiglitazone		4	24-12	الكبد	4-8 ملغم	2-1	يعكس الحالات المقاومة للانسولين، لا يحدث انخفاض السكر،لايستخدم في مرضى القلب والكبد
بايوكليتازون pioglitazone		5-3	24	الكبد	15-45 ملغم	1	ربما يفيد مرضى فرط الدهون في الدم

ثايازوليدين دايون :

تضم من هذه المجموعه **بايوكليتازون pioglitazone** وروسيكليتازون **resiglitazone** وهذين الدوائين لهما القدرة على اقلال المقاومة للانسولين وتحسين فعل الانسولين ان هذه المجموعة هي ادوية شادة لمستقبلات peroxisome proliferators – activated receptor (PPARY) التي تحفز استنساخ العديد من جينات الانسولين ، انها تحسن دخول الكلكوز للانسجة الشحمية والعضلية وتنشط الجينات التي تنظم

ايض الاحماض الشحمية في الانسجة الشحمية ، ان بايوكلتيازون piolitazone يقلل الكلسريدات الثلاثية ايضا ويرفع مستوى HDL دون تغيرات كبيرة على مستوى LDL كما ان بايوكليتازون وروسيكليتازون يتحملهم المرضى بشكل جيد ومن اعراضهم الجانبية زيادة حجم الدورة الدموية والاستسقاء وزيادة الوزن والصداع وآلام العضلات وفقر دم بسيط ، لا يحدثان انخفاض السكر دون المستوى الطبيعي سجلت حالات نادرة من اضطرابات قلبية وكبدية مع استخدامهما ، ويجب تحاشي استخدامها في امراض الكبد وفشل القلب الاحتقاني ، قد تستخدم هذه الادوية مع المتفورمين ، السلفونيل يوريا او مع الانسولين .

مثبطات انزيم ألفا كلوكوسايديز

أكاربوز acarbose

وهو متعدد سكريات معقد يثبط بشكل معكوس انزيمات ألفا كلوكوسايديز انزيمات الخطوات النهائية في هضم السكريات في ظهارة الامعاء ويقلل الهضم والامتصاص للسكريات المتعددة والسكروز . يحد من ارتفاع السكر بعد وجبة العظام بدون ان يزيد الانسولين كما انه يقلل من HbA_{1c} ويقلل من وزن الجسم ومستوى الكلسريدات الثلاثية في الدم . انه لا يحدث انخفاض السكر عن الحدود الطبيعية ويستخدم مع الاكل (مع او بدون السلفونيل يوريا) في الاشخاص البدناء . الجرعة 50-100 ملغم ثلاث مرات يوميا يؤخذ في بداية كل وجبة طعام ، تمتص من الدواء كمية قليلة فقط وقد يحدث نفاخ البطن نتيجة تخمر السكريات غير الممتصة ، يطرح 50% من الدواء غير متأيض في البراز والباقي يمتص ويطرح في البول .

مكليتول Miglitol

انه ايضا مثبط لانزيمات ألفاكلوكوسايديز لكنه يثبط ايضا انزيمات السكريز sucrase والمالتيز maltase لايتأيض الدواء ويطرح عن طريق الكلى ، ويستخدم لنفس استخدامات أكاربوز وله نفس الأعراض الجانبية .

الفصل الثامن

مضادات الجراثيم

Antimicrobial drugs

المقدمه

لقد نالت الجراثيم من البشر ما نالت ردحاً طويلاً من الزمن دون إن تكون له معرفة بها أو سلاحاً لردعها , حيث اعتاد على مكافحة الأمراض والمحافظة على اعتدال صحته باستخدام الأعشاب والنباتات الطبية . ولم يتعرف الانسان الى الجراثيم الا في النصف الاخير من القرن التاسع عشر حيث بدأ بول ايرلخ يستخدم الاصباغ والمعادن العضوية organometallics في العلاج تحت فكرة ان الجراثيم تصطبغ بالصبغات فربما تكون لهذه الصبغات سمية انتقائية عليها , فأستخدام صبغة المثلين الزرقاء والتريبان الحمراء لقتل بعض الجراثيم , غير ان فترة المداواة الحديثة قد بدأت بعصر دوماك وفيلمنك , حيث استقطاع دوماك عام 1935 من استخدام صبغة البرونتوسيل في العلاج التجريبي والسريري ثم اكتشف ان صبغة البرونتوسيل هي صبغة سلفنميديه Sulphonamide وان الفعل القاتل للجراثيم لمركب السلفنمايد في تركيبها ، بعدها دخل السفاباير دين كأول فرد من السلفنميدات الى الاستخدام عام 1938 اما فيلمنك فيعتبر أول من اشار الى ا ن أحد اطباقه المزروع بجراثيم المكورات العنقودية الذهبيه قد تلوث بفطر البنسليم نوتيتم , حيث ادى الفطر الى منع نمو البكتريا في المنطقة القريبة منه , بعد ذلك تم عزل مادة البنسلين واستخدم سريرياً عام 1941 وكانت له نتائج سحرية ادت الى انتاجه تجارياً فيما بعد . بعدها استطاع واكسمان Waksman وجماعته عزل الستربتومايسين عام 1944 , ثم جاء اكتشاف التتراسايكلينات والكلورمفنيكول والارثرومايسين , حيث حصل كل من دوماك وفليلمنك وجاين-فلوري وواكسمان على جائزة نوبل على هذه الاكتشافات .

المضادات الحيوية antibiotics : هي مواد تنتج من قبل بعض الاحياء المجهرية (بكتريا، فطريات) وتستخدم لاثباط نمو او قتل احياء مجهرية اخرى . لقد استخدم مصطلح المداواة الكيمياوية والذي كان يقصد به استخدام المواد الكيمياوية لقتل الجراثيم دون التأثير على الكائن الحي (المضيف) الذي يأويها , غير ان هذا المصطلح الذي اطلق ابتداءاً على الادوية المصنعة كيمياوياً امتد ليشمل مدواة الامراض السرطانية بالكيمياويات وليس الجراثيم وحسب وبناءاً على ما تقدم فأن الكثير من الاختصاصيين يفضلون استخدام مصطلح المضادات الجرثومية antimicrobial drugs الذي يشمل المواد الطبيعية والمصنعة التي تستخدم لاثباط نمو او قتل الجراثيم , وقد تستخدم مصطلحات اخرى للدلالة على نوع المسبب المرضي الذي يعمل عليه الدواء مثل مضادات البكتريا antibacterials مضادات الفايروسات antivirals مضادات الفطريات antifungals مضادات الديدان او الطفيليات antihelmintics مضادات الأوالي antiprotozoals .

تصنف المضادات الجرثومية

تصنف المضادات الجرثومية بناءاً على التركيب الكيمياوي الى :

- السلفنميدات والسلفونات : مثل سلفاديازين , سلفاميثاكسازول ... .
- الداي امينوبايراميدينات وتضم الترايميثوبريم وبايريميثامين .
- الكوينولونات مثل سبروفلوكساسين ونورفلوكساسين .... .

- مجموعة البيتالاكتام وتضم البنسلينات مثل الامبسلين وكلوكساسلين .... الخ والسفالوسبورينات مثل سيفالوكسين , سيفاتاكسيم .... .

- مشتقات النايتروبنزين مثل الكلورمفنيكول .

- الامينوكلوكوسيدات مثل الستربتومايسين والجنتامايسين ... .

- الماكروليدات مثل الاريثرومايسين والكلرثرمايسين ... .

- البولي ببتايدات مثل البولي مكسين والكولستين والبيستراسين ... .

- الكلايكوببتايدات مثل الفانكومايسين وتيكوبلانين .

- نايتروامیدازولات مثل مترونيدازول , تينيدازول .....

- مشتقات حامض النيكوتنيك مثل الايزونيازايد وبايرازنمايد ... .

- البولينات مثل النستايتن والامفوترسين – ب....

- الازولات مثل الكيتوكونازول والفلوكونازول ... .

- المضادات الحيوية الاخرى مثل اللنكوسين , الكلندمايسين , الريفامبسين , الايثاميتول ... .

كما تصنف المضادات الجرثومية على اساس آالية عملها الى :-

- المضادات الجرثومية التي تثبط تصنيع جدار الخلية مثل البنسلينات والسلفالوسبورينات .

- المضادات الجرثومية التي تتداخل مع غشاء الخلية مثل البولي ببتايدات .

- المضادات الجرثومية التي تثبط تصنيع البروتينات مثل التتراسايكلينات , الماكروليدات , الكلورمفنيكول .

- المضادات الجرثومية التي تؤدي الى تخطئة قراءة شفرة mRNA مثل الامينوكلوسيدات .

- المضادات الجرثومية التي تثبط انزيم جايريز الحامض النووي منقوص الاوكسجين DNA-gyrase مثل الكوينولينات .

- المضادات الجرثومية التي تتداخل مع تصنيع DNA مثل ايدوكسي يوردين واسكلوفير .

- المضادات الجرثومية التي تتداخل مع وظيفة DNA مثل الريفامبسين والمترونيدازول .

- المضادات الجرثومية التي تتداخل مع الايض في الجراثيم مثل السلفنميدات والترايميثوبريم .

كما تصنف المضادات الجرثومية على اساس طيف فعاليتها الى :-

- مضادات جرثومية ضيقة الطيف: مثل البنسلين ج , ستربتومايسين , اريثروماسين , حيث يؤثر البنسلين ج والايرثرومايسين على الجراثيم الموجة لصبغة كرام ويؤثر الستربتومايسين على الجراثيم السالبة لصبغة كرام

- مضادات حيوية واسعة الطيف : لها تأثير على الجراثيم الموجبة والسالبة لصبغة كرام مثل الكلورمفنيكول , التترسايكلين ... .

وتصنف المضادات الجرثومية على اساس نوع الفعل (قاتله للجراثيم bacteriocidle و مثبطة لنمو الجراثيم bacteriostatic) الى :-

- المضادات الموقفة لنمو الجراثيم مثل السلفنميدات , التتراسايكلينات , الكلورمفنيكول , الاريثرومايسين .
- المضادات التي تقتل الجراثيم مثل البنسلينات , السلفالوسبورينات , البولي ببتايدات .

وتصنف المضادات الجرثومية على اساس نوع الجراثيم التي تؤثر عليها الى :-

- مضادات بكتيرية مثل البنسلين والستربتوماسين .
- مضادات فطرية مثل النستاتين والامفوترسين – ب .
- مضادات فايروسية مثل الاسكلوفير والامانتادين .
- مضادات الديدان مثل المبندازول والنكلوزمايد والألبندازول .
- مضادات الأوالي protozoa مثل الكلوركوين , والمترونيدازول .

مقاومة الجراثيم للمضادات الجرثومية Resistants of microbes to antimicrobials

وتعني المقاومة عدم استجابة الجراثيم للمضادات الجرثومية وتقسم الى مقاومة طبيعية ومقاومة مكتسبة .

- المقاومة الطبيعية Natural resistance

ان بعض الجراثيم بطبيعتها مقاومة لبعض المضادات الجرثومية بسبب عدم امتلاكها المكون او المسلك الايضي الذي تقع عليه آلية عمل المضاد الجرثومي , مثل مقاومة العصيات السالبة لصبغة كرام للبنسلين او مقاومة عصيات السل للتترسايكلين , ولان هذا الاعتبار مأخوذ به عند وصف الادوية لعلاج الاصابات الجرثومية لذا فأن هذا النوع من المقاومة ليس له اهمية سريرية .

- المقاومة المكتسبة Acquired resistance

وهي تطوير الجراثيم للمقاومه التي تصبح بموجبها غيرمتأثرة بالمضاد الجرثومي ، ان تطوير هذا النوع من المقاومة , الذي يعد مشكلة سريرية , قد يحدث من خلال :

- اكتساب المقاومة بالطفرة الوراثية mutation

حيث تحصل تغيرات ثابتة في المادة الوراثية للجرثومة وقد لا تكون المضادات الجرثومية هي السبب في حدوثها , حيث ان أي تجمع جرثومي يحتوي على عدد من الجراثيم التي حصلت لها طفرة وراثية والتي تحتاج تركيزا اعلى من المضاد الجرثومي لقتلها وبالتالي فأن لديها فرصة للبقاء والتكاثر عندما يقضي المضاد على المجاميع الحساسة وبمرور الوقت قد تحل المجاميع المقاومة بدل المجاميع الحساسة .

- اكتساب المقاومة بالانتقال الجيني gene transfer

وقد تسمى بالمقاومة المعدية infectious resistance حيث من الممكن ان تنتقل المقاومة من الجراثيم المقاومة الى الجراثيم الحساسة بعدة طرق منها :

- الاقتران conjugation

حيث تتكون جسور بين البكتريا المقاومة والبكتريا الحساسة يطلق عليها البروزات الجنسية sexual pilus , ينتقل من خلالها DNA الكرموسومي او خارج الكروموسومي (البلازميد) (plasmid) extracromosomal أي ان الجين الذي يحمل المقاومة (عامل R R-factor) ينقل من جرثومة الى اخرى . ان الاقتران قد يحصل في القولون حيث يوجد مجتمع متنوع من العصيات السالبة لصبغة كرام ، حيث قد تنتقل المقاومة من الجراثيم غير المرضية الى جراثيم المرضية .

ان العديد من المقاومة مثل مقاومة سالمونيلا التايفوئيد للكلورمفنيكول , ومقاومته الاشيريشيا القولونية للستربتومايسين ومقاومة مكورات السيلان للبنسلين تحصل بهذه الآلية . كما بالامكان انتقال مقاومة متعددة بطريقة الاقتران لذا فأن هذه الالية تمثل أهم آليات انتقال المقاومة في الجانب السريري .

- الانتقال بالعاثيات (التأبير) transduction

ان انتقال الجينات الحاملة للمقاومة من خلال العاثيات البكتيرية bacteriophage هي أحدى طرق انتقال المقاومة حيث يؤخذ عامل R (R-factor) من قبل العاثية البكتيرية وتنقله الى بكتريا اخرى حيث ان بعض انواع المقاومة للبنسلين والاريثرومايسين والكلورمفنيكول تحصل عبر الانتقال بالعاثيات .

-التحول Transformation

وفي هذا النوع من المقاومة فأن البكتريا المقاومة تحرر الحامض النووي الحامل لجينات المقاومة في الوسط حيث ينتقل الى بكتريا أخرى لتصبح مقاومة للمضاد الجرثومي مثل اكتساب جرثومة المكورات السبحية الرئوية للمقاومة ضد البنسلين , وعموماً تعد هذه الآلية هي الأقل أهمية سريرية .

المقاومة المشتركة cross resistance

لوحظ ان امتلاك الجرثومة للمقاومة ضد مضاد جرثومي معين يجعلها تقاوم مضادات جرثومية اخرى لم تتعرف عليها سابقاً وهذا غالباً ما يلاحظ تجاه المضادات الجرثومية التي تتشابه في تركيبها الكيمياوي او آلية عملها . فمثلاً ان مقاومة الجرثومة لاحد السلفنميدات قد يجعلها تقاوم جميع انواع السلفنميدات واكتساب المقاومة للتتراسايكلين ربما يجعل الجرثومة تقاوم جميع انواع التتراسايكلينات ، على أي حال ان هذا ليس صحيحاً دائماً فأن الجرثومة التي تقاوم الجنتامايسين تستجيب للأميكاسين وهما من نفس المجموعة الكيمياوية . كما ان المقاومة المشتركة قد تحصل ضد المضادات الجرثومية التي لا يوجد تشابه كيمياوي بينها مثل بعض الجراثيم التي تكتسب المقاومة للكلورمفنيكول لوحظ انها تقاوم التتراسايكلينات ولوحظ ان الجراثيم التي تقاوم الاريثرومايسين تقاوم اللنكوسين ايضاً ، وعموماً تشكل المقاومة المشتركة واحدا من أهم مشاكل معالجة الاصابات الجرثومية التي تؤدي الى فشل العلاج .

ان الآليات التي تستخدمها المضادات الحيويه لمقاومة المضادات الحيويه تم ذكرها مع كل مضاد حيوي يتم التطرق اليه في هذا الكتاب .

وبغية منع تطور المقاومة الجرثومية يجب :

- عدم وصف المضادات البكتيرية للحالات التي لا تستجيب لها مثل الاصابات الفايروسية .

- عدم وصف المضادات البكتيرية للاصابات التي لايصلها المضاد الحيوي او المحاطة بانسجة لا يخترقها المضاد الحيوي مثل الخراريج .

- عدم استخدام المضادات الحيوية لغير اغراضها مثل استخدامها كأضافات غذائية للحيوانات مما يؤدي الى تطور عتر جرثومية مقاومة ومن ثم انتقالها الى الانسان .

- يجب عدم قطع فترة العلاج عند تحسن الاعراض المرضية ويجب الاستمرار بالعلاج للفترة الموصوفة بغية عدم اعطاء فرصة للمتبقي من الجراثيم لتطوير المقاومة .

- تفضل المضادات الحيوية ضيقة الطيف سريعة الفعل في العلاج عدا الحالات التي لم تحدد بها هوية الجرثومة او عندما يكون المضاد الحيوي ضيق الطيف غير ملائم الاستخدام للمريض لاي سبب من الاسباب .

- يجب استخدام خلطات المضادات الحيوية في الجراثيم التي يعرف عنها تطويرها للمقاومة كما في عصيات السل .

- الجراثيم المعروفة بتطوير المقاومة سريعاً مثل المكورات العنقودية الذهبية والاشيريشيا القولونية وعصيات السل يجب ان تعالج بشكل مكثف ومنتظم لا يعطيها الفرصة لتطوير المقاومة .

اختيار المضاد الجرثومي في العلاج

ان هناك العديد من العوامل تتدخل في اختيار المضاد الجرثومي ومنها :-

1- عوامل تتعلق بالمريض :

- عمر المريض : الشيوخ والرضع بناءاً على طبيعة الايض لديهم فأن ذلك قد يكون محدداً لاستخدام نوع المضاد الجرثومي .

- وظائف الكبد والكلى تتدخل في اختيار المضاد الجرثومي من خلال مقارنة وظائف هذه الاعضاء بطبيعة أيض الدواء وطريقة طرحه .

- عوامل موضعية مثل وجود القيح او المواد المتنخرة necrotic او البيئة اللاهوائية , او وجود حواجز بنسيجه تعيق اختراق المضاد الجرثومي للوصول الى منطقة الاصابة .

- الحساسية من الدواء : ان وجود تاريخ سابق لوجود حساسية من دواء معين يعد محدداً لاختيار هذا الدواء او ذاك .

- طبيعة الجهاز المناعي فأن تداعي الجهاز المناعي يتطلب استخدام الادوية القاتلة للجراثيم وليس المثبطة للنمو.

- الحمل : الكثير من المضادات الجرثومية لا تعطى اثناء الحمل لقدرتها على عبور المشيمة والاضرار بالجنين , كما ان الكثير من الادوية يتم تجنبها في المرضعات لنزول الدواء بتركيز عالي في الحليب واضراره بالرضع.

- العوامل الوراثية : ان بعض المضادات الجرثومية قد يحدث تحلل دموي عند اعطائها لمرضى عوز G-6PD , كما يجب تحاشيها في المرضى الذين ينتقصون وراثياً الطريق الأيضي الخاص بها .

2- العومل المرتبطة بالجراثيم :

من المفضل وصف المضاد الجرثومي بناءاً على فحص هوية وحساسية الجرثومة المسببة للكرض وقد يعتمد على العلاج التخميني empirical في حال عدم امكانية عزل وتشخيص وفحص حساسية الجرثومة بناءاً على الدراسات السابقة التي حددت بها العزلات الشائعة وحساسيتها في اصابة معينة .

3- العومل المرتبطة بالدواء :

- طيف فعالية الدواء .
- نوعية فعله قاتل او مثبط للنمو .
- حساسية الجراثيم المسببة للمرض .
- سميته الانتقائية selective toxicity .
- خصائصه الحركية الدوائية , امتصاصه , سعة انتشاره , عمر النصف , فترة فعله , المسلك الايضي , وطريقة طرحه .
- طريقة اعطاء الدواء : ربما تفضل المضادات التي تعطى عن طريق الفم في الاصابات غير الخطيرة اما الاصابات الخطيرة فتتطلب مضاداً جرثومياً يعطى عن طريق الحقن .
- كلفة الدواء : اذا تساوت الفعالية فان الدواء الأرخص هو الدواء المفضل.

مجموعة البيتالاكتام Beta lactam antibiotics

وهي مضادات حيوية تحوي على حلقة بيتالاكتام , تضم مجموعتين رئيسيتين هما البنسلينات والسفالوسبورينات , كما اضيف اليها مجموعة الكاربابنيم والمونابكتام .

البنسلينات Penicillin

وهي من اقدم المضادات الحيوية المستخدمة سريرياً , تم الحصول على اول افرادها من قطر البنسليم نوتيتم Penicillium notatum, ثم استخدم الفطر P.chrysogenum لانتاجه .

تتكون نواة البنسلين (6- امينو حامض البنسيلانك 6-amino penicillanic) من حلقتين ، حلقة بيتالاكتام وحلقة ثايازولندين thiazolidine , يحتوي بنسلين ج على سلسلة بنزيل benzyl جانبية , في البنسلينات نصف المصنعة تضاف العديد من السلاسل الجانبية لنواة البنسلين لتصنيع مركبات مختلفة .

آلية عمل البنسلينات: يتكون جدار الخلية الجرثومية من وحدات متكررة من الببتيدوكلايكان وهي N-acetyl glucosamine , N-acetyl muramic acid , كل واحدة من هذه الوحدات تترتبط بسلسلة ببتيدية , السلاسل الببتيدية ترتبط فيما بينها بروابط عرضية لتقوية وزيادة ثبات جدار الخلية , ان الروابط العرضية تتكون بواسطة انزيم transpetidase .ان البنسلينات تثبط هذا الانزيم وتمنع تكون الروابط العرضية التي تقوي جدار الجرثومه . حيث ان هذا الانزيم يستهدف النهائية D-alanyl-D-alanine في السلسلة الببتيدية وان حلقة البيتالاكتام تشبه تركيباً هذه النهاية لذا فأن الانزيم يرتبط بحلقة البيتالاكتام بدلا من ارتباطه بالنهاية D-alanyl-D-alanine وتكوين الجسور العرضيه(شكل رقم 31) . وبالاضافة لاثباط البنسلينات لانزيم transpeptidase فأن البنسلينات ترتبط ببروتينات في غشاء الخلية الجرثومية تسمى البروتينات الرابطه للبنسلين penicillin binding proteins وهذه البروتينات تتفاوت في نوعيتها بين الجراثيم وكذلك ألفتها للأرتباط بالبنسلينات المختلفة . ان هذه البروتينات تشترك في تنظيم والمحافظه على الببتايدوكلايكان في جدار الجرثومة وان ارتباط البنسلينات بها يثبط عملها وستكون الجرثومة ضعيفة الجدار فتتعرض لتغيرات شكلية ووظيفية ثم الانحلال والموت .

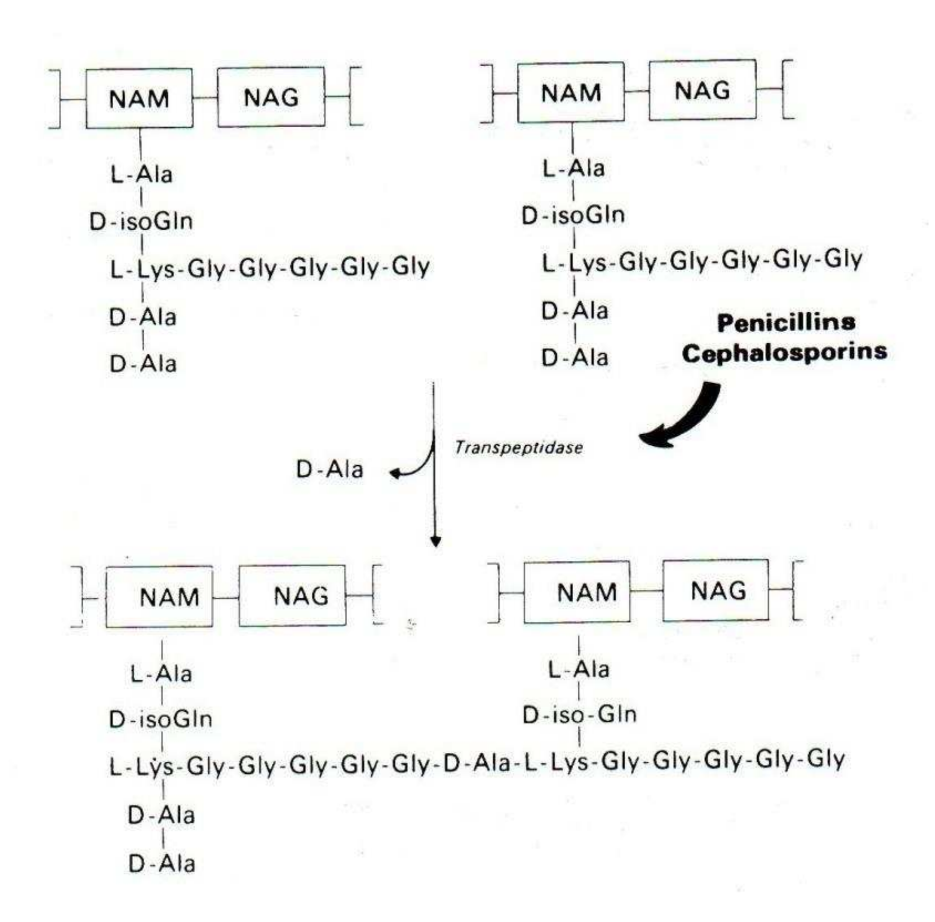
البنسلينات الطبيعية

بنزايل بنسلين (بنسلين ج) Benzyl penicillin(penicillin G)

وهو بنسلين ذو فعالية ضيقة الطيف حيث تقتصر فعاليته على :

-الجراثيم المكورة cocci : تعد جراثيم المكورات السبحية (بأستثناء مجموعة د او المكورات السبحية المعوية) حساسة له كما ان الكثير من عتر المكورات السبحية الرئوية حساسة للبنسلين ج , المكورات العنقودية الذهبية

شديدة الحساسية له كما ان نايسيريا السيلان ونايسيريا التهاب السحايا حساسة له غير ان المكورات العنقودية الذهبية تظهر مقاومة متزايدة للبنسلين ج .



شكل رقم 31 : آلية عمل مركبات البيتا لاكتام

-العصيات bacilli , ان اغلب عصيات الجمره الخبيثه Bacillus archracis وجراثيم الدفتيريا Corynebacterium diphtheria وانواع من الكلوستريديا (كلوستريديا الكزاز وغيرها) و جدراثيم اللستيريا Listeria ولولبيات السفلس حساسة للبنسلين ج اما جراثيم B.fragilis اللاهوائية فشديدة المقاومة له .

-فطريات Actinomyces معتدلة الحساسية له , اما الجرثيم السالبة لصبغة كرام وعصيات السل والركتسيا والكلاميديا والأوالي والفطريات والفايروسات فأن البنسلين ج غيرمؤثر فيها .

H N S O N O OH O

بنزايل بنسلين (بنسلين ج)

المقاومة للبنسلينات

العديد من الجراثيم تستطيع تطوير مقاومة للبنسلينات واهم انواع المقاومة هي انتاج (البنسلينيز) وهو انزيم بيتالاكتاميز ضيق الفعل , يفتح حلقة البيتالاكتام ويثبط البنسلينات , ان اغلب المكورات العنقودية وبعض عتر مكورات السيلان و E.coli , B.subtilis و H.influenzae وبكتريا اخرى تستطيع انتاج هذا الانزيم . بعض انواع البكتريا تطور مقاومة لتحوير البروتينات التي ترتبط بها البنسلينات لتصبح قليلة الألفة لها مثل المكورات السبحية الرئوية , كما ان بعض البكتريا تصبح مقاومة بتغيير القنوات الجدارية porin channels فلا تستطيع البنسلينات الوصول الى مناطق عملها .

الحركية الدوائية للبنسلين ج

البنسلين ج يتحطم في الوسط الحامضي . امتصاصه من العضل سريع , يتوزع بشكل رئيسي خارج الخلايا extracellular ويصل اغلب سوائل الجسم ولكن اختراقه الى التجاويف المصلية والسائل المخي الشوكي ضعيفاً . وفي وجود الالتهابات مثل التهاب المفاصل والسحايا يزداد اختراق البنسلين , يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 60% وتتأيض نسبة قليلة من الدواء . يطرح بشكل سريع عن طريق الكلية 10% بالترشيح الكبيبي والباقي بالافراز النبيبي , عمر النصف له تقريباً نصف ساعة , الشيوخ والذين يعانون من العجز الكلوي يطرحون البنسلين ج بشكل ابطئ ، من الممكن غلق الافراز النبيبي للبنسلين ج بواسطة البروبنيسيد probenecid, كما ان البروبنيسيد يقلل حجم التوزيع الظاهري للبنسلين ج (جدول رقم 46) .

جدول رقم 46 : معايير الحركية لبعض البنسلينات

اقلال الجرع في مرضى عدم كفاية الكلوية	نسبة الطرح عن طريق الكلى	عمر النصف (ساعة)	طريق الاعطاء	الانواع	التصنيف
نعم	85-79	0,5	العضل والوريد	بنسلين ج penicillin G	البنسلينات الطبيعية Natural penicillins
نعم	40-20	0,5	الفم	بنسلين في penicillin V	
لا	38-31	1,2-0,8	العضل والوريد	نافسلين Nafcillin	البنسلينات (المقاومة للبنسيلنير) المضادة للمكورات العنقودية antistaphylococcus (Betacactamase resistant)
لا	66-39	0,7-0,4	العضل والوريد	اوكساسلين oxacillin	
لا	70-40	0,6-0,5	الفم	كلوكساسلينcloxacillin	
لا	90-35	0,8-0,6	الفم	داي كلوكساسلين Dicloxzcillin	
نعم	92-40	1,5-1,1	الفم والعضل والوريد	امبسلين Ampicillin	امينوبنسلين aminopenicillins
نعم	86	2-1,4	الفم	اموكسيسلين Amoxicillin	
نعم	85	1,2-0,8	الفم	كاربنسلين Carbenicillin	البنسلينات المضادة لجراثيم السيدوبوناس anti pseudomonal penicillns
نعم	69-61	1,7-0,9	العضل والوريد	ميزلوسلين Mezlocillin	
نعم	-74 89	-0,8 1,1	العضل والوريد	بيبراسلين Piperacillin	
نعم	95	-1 1,4	العضل والوريد	تايكارسلينTicarcillin	

استخدامات البنسلين ج

يعد البنسلين ج دواء الاختيار الاول للاصابة بالجراثيم الحساسة له ما لم يكن المريض لديه حساسية للبنسلينات ومن الحالات التي تعالج به :-

- الالتهابات المتسببة بالمكورات السبحية الذهبية : وتتضمن التهابات البلعوم والاذن الوسطى والحمى القرمزية scarlet fever الحمى الرثوية (الروماتزمية حيث يعطى لفترة 7-10 ايام) والتهاب بطانة القلب التي تسببها Strept. viridans او Strept. faecalis ويعطى بجرعة عالية مع الستربتومايسين او الجنتامايسين لمدة 2-6 اسابيع.
- الالتهاب بالمكورات السبحية الرئوية : لا يفضل البنسلين ج الان كعلاج تخميني لالتهابات الرئوية والتهابات السحايا المتسببة بالمكورات السبحية الرئوية ذلك لان الكثير من العزلات تظهر مقاومة عالية للبنسلين ج , غير ان البنسلين ج عن طريق الوريد كل 6 ساعات يعد دواء الاختيار الاول في التهابات الجراثيم السبحية الرئوية الحساسة له.
- الالتهابات بالمكورات السحائية : التهاب السحايا والالتهابات الاخرى المتسببة بالمكورات السحائية تستجيب بشكل جيد للبنسلين ج .
- السيلان : اصبح البنسلين ج قليل الفعالية في علاج السيلان لتطور المقاومة له .
- السفلس : يعتبر البنسلين ج فعالاً في علاج السفلس ويستخدم البروكايين بنسلين او البنزاثين بنسلين لذلك.
- الدفتيريا يستخدم البنسلين ج مع المضاد السمي لجراثيم الدفتيريا antitoxin .
- الكزاز والموت الغازي tetanus and gas gangrene .
- كما يستخدم البنسلين ج لعلاج الجمرة الخبيثة anthrax والفطار الشعي actinomycosis , وحمى عضة الجرذ rat bite fever واصابات Listeria monecytogenes و Pasteurlla multocida
- كما يستخدم كعلاج وقائي في الحمى الرثوية (الروماتزمية) , السيلان , السفلس , التهاب بطانة القلب , العدوى اثناء الجراحه خصوصاً مع الامينوكلوكوسيدات .

الاعراض الجانبية :

البنسلين من الادوية الامينة الاستخدام , ولكن قد يحدث الاعراض الجانبية التالية : -

- تخرش موضعي وسمية مباشرة ، الالم في موضع الحقن العضلي , التهاب الاوردة في الحقن الوريدي قد يحصل نتيجة التخريش الموضعي وهي مرتبطة بالجرعة . قد يحدث سمية على الدماغ تتميز باختلاطات ذهنية والتواءات العضلات الهيكليه واختلاجات وفقدان الوعي حينما يعطى بجرع عالية ، كما سجلت حالات نزف نتيجة التداخل مع عمل الصفيحات الدموية .
- فرط الحساسية : وهذه التفاعلات هي المشكلة الاكبر مع البنسلينات وتحدث في 1-10 % من المرضى ، تتضمن هرش جلدي , الشري urtuicarin , الحمى , ضيق الصدر, الاستسقاء . التفاعلات التأقلية

قليلة (1-4 من كل10,000 مريض) وربما تكون قاتلة . كما ان هناك فرط حساسية مشتركة بين البنسلينات .

المستحضرات :

- Sod. penicillin G او ما يسمى بالبنسلين البلوري يعطى بجرعة 0,5-5 Mu عن طريق الوريد كل 6-12 ساعة . الدواء محضر على شكل مسحوق جاف يذاب في ماء مقطر معقم في وقت الحقن .

- بروكايين بنسلين procaine penicillin : ويعطى بجرعة 0,5-1 Mu عن طريق العضل كمعلق مائي .

- بنزاثين بنسلين benzathine penicillin : ويعطى بجرعة 0,6-2,4 Mu عن طريق العضل كل 2-4 اسابيع كمعلق مائي حيث يحرر البنسلين ببطئ , التركيز البلازمي قليل ولكن يستمر لفترة 4 اسابيع.

الوحدة (u) (unit) من البنسلين ج البلوري= 0,6 ما يكوغرام أي ان 1 غم = 1,6 مليون وحدة (Mu)

ميكابونت : كل IMU = 0,6 غم .

فينوسكي مثيل بنسلين(بنسلين في penicillinV) Phenoxymethyl penicillinيختلف عن البنسلين ج انه لا يتأثر بالعصارة المعدية ويعطى عن طريق الفم . ان فعاليته تشابه فعالية البنسلين ج ولكن فعاليته خمس فعالية البنسلين ج ضد نايسريا السيلان والجراثيم السالبة لصبغة كرام الاخرى والجراثيم اللاهوائية ، يستخدم لعلاج الالتهابات المتتسببه بالمكورات السبحية مثل التهاب البلعوم , التهاب الجيوب الانفية , التهاب الاذن الوسطى وكعلاج وقائي للحمى الرثوية . والالتهابات المتسسبه بالمكورات السبحية الرئوية متوسطة الشدة . الجرعة 250-500 ملغم ،الدواء محضر على شكل حبوب 125 ,250 ملغم وشراب 5/125 مل .

فينوكسي مثيل بنسلين

البنسلينات المقاومة للبيتالاكتاميز :

هذه المجموعة تحوي على سلاسل جانبية تحمي حلقة البيتالاكتام من ان تستهدف بأنزيم البيتالاكتاميز. ومن هذه الادوية :

- المثسلين **methicillin**

وهو دواء يقاوم البيتالاكتاميز لكنه لايقاوم الحامض المعدي ويجب اعطائه حقناً . كما ان العديد من عتر المكورات العنقودية الذهبية طورت مقاومة للمثلسلين والعديد من الادوية الاخرى من نفس المجموعه , تلك الجراثيم تعالج اليوم بالفانكومايسين , ولان المثسلين يحدث التهاباً كلوياً خلالياً interstitial nephritis فلايستخدم اليوم وحل محله الكلوكساسلين cloxacillin .

مثسلين

- **الكلوكساسلين cloxacillin**

ان هذا الدواء يقاوم انزيم البيتالاكتاميز كما انه لايتأثر بالحامض المعدي , انه اقل فعالية من البنسلين ج ضد الجراثيم الحساسة للبنسلين ، يمتص الكوكساسلين عن الجهاز الهضمي بشكل غير كامل , يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 90% , تتم تصفيته عن طريق الكلية وجزئياً عن طريق الكبد . عمر النصف البلازمي له 0,5-0,6 ساعة . يعطى بجرعة 250-500ملغم عن طريق الفم كل 6 ساعات . ويعطى عن طريق الحقن العضلي 250-1000 ملغم وكذلك الحقن عن طريق الوريد . الدواء محضر على شكل كبسول250-500 ملغم وفيال 250 و500 ملغم للحقن .

داي كلوكساسين dicloxcillin , فلوكلوكساسلين flucloxaeillin , ونافسلين nafcillin هي بنسلينات مقاومة لانزيم البيتالاكتاميز وتستخدم لنفس الاستخدامات .

ان خليط الامبسلين والكلوكساسلين 250 ملغم او 500 ملغم لكل منهما على شكل كبسول للاعطاء الفمي او فيالات للحقن تستخدم لعلاج التهابات الجهاز التنفسي والبولي والتهابات الانسجة الرخوة وعلاج وقائي بعد الجراحة .

كلوكساسلين

- **الامينوبنسلين**

وتضم هذه المجموعة الامبسلين ampicillin والاموكسيسلين amoxicillin ويتميزان بحركية دوائية متقاربة . حيث انهما يعطيان عن طريق الفم , التوافر الحيوي للاثنين عالي بعد الاعطاء الفمي .الامبسلين ايضاً يعطى عن طريق العضل. ان الغذاء يؤثر على امتصاص الامبسلين ويقلل التوافر الحيوي له لكنه لا يؤثر على الاوكسيسلين , لذا فان جرعة الامبسلين يجب ان تؤخذ على معدة فارغة . الامبسلين يعطي تركيز علاجي في السائل المخي الشوكي اذا كان هناك التهاب السحايا , لذا فأن الامبسلين يعطى لعلاج التهاب السحايا المتسبب بجراثيم Listeria monocytogenes . الاموكسيسلين لا يصل بتركيز علاجي في الجهاز العصبي المركزي ولا يصلح لعلاج التهاب السحايا . وبناءا على فترة فعل كل منهما فان الامبسلين يعطى كل 6 ساعات فيما يعطى الاموكسيسلين كل 8 ساعات .

الاستخدامات الاخرى للامبسلين تتضمن التهاب بطانة القلب بالمكورات المعوية enterococci , والتهابات الرئة المتسببة بجراثيم H. influenza الفارزة للبيتالاكتاميز كما يستخدم الامبسلين في التهاب المجاري البولية , التهاب المسالك التنفسية , التهاب السحايا , السيلان , الحمى التايفوئيدية , الدزنتري بالشيكلا , التهابات الصفراء , السمدمية. الاموكسيسلين عن طريق الفم يعطى للاصابات غيرالشديدة او الخطرة مثل التهابات الجيوب الانفية والاذن الوسطى كما انه يتقارب في فعاليته مع الامبسلين في الالتهابات البولية والتهابات القصبات والسيلان .

الاعراض الجانبية :يحدث الامبسلين الاسهال بعد الاستخدام الفمي وبعض تفاعلات الحساسية مثل الطفح الجلدي في 10%من المرضى ، الاموكسيسلين اقل في احداث الاسهال .

امبسلين

اموكسيسلين

المستحضرات :

الامبسلين يحضر على شكل كبسول 250 , 500 ملغم وشراب 125 و250 /5مل و100 ملغم / مل قطرات للرضع وحقن 250و500 و1000 ملغم , يعطى الامبسلين بجرعة 2-0,5 غرام عن طريق الفم والعضل والوريد كل 6 ساعات بناءاً على شدة الاصابة وللاطفال 25-50 ملغم/كغم/يوم اما الاموكسيسلين فيحضر على شكل كبسول 250,500 ملغم وشراب 125 ملغم /5مل وحقن 250 و500 ملغم ويعطى كل 8 ساعات .

البنسلينات المضادة لجراثيم السيدوموناس Antipseudomonal penicillins

وتتكون هذه المجموعه من مركبات الكاربوكسي بنسلين carboxy penicillins التي تضم كاربنسلين وتايكارسلين ومجموعة الي يوريدوبنسلين ureidopenicillins التي تضم البيراسلين والمزلوسلين :

- كاربنسلين carbenicillin

انه احد البنسلينات الفعالة ضد الجراثيم السيدومناس P. aeruginosa و جراثيم الـ Proteus الموجبة لفحص الاندول , وهو اقل فعالية ضد Salmonella , E.coli, Enterobacter . ولا تتأثربه Klebsiella والمكورات الموجبة لصبغة كرام . بدأت جراثيم P. aeruginosa تظهر مقاومة متصاعدة للكاربنسلين في اماكن كثيرة من العالم . الكاربنسلين لايقاوم البيتالاكتاميز ولا الحامض المعدي , فلا يمكن اعطائه عن طريق الفم , يستخدم كملح صوديوم بجرعة 1-2 غرام في العضل او 1-5 غم عن طريق الوريد كل 4-6 ساعات ويجب حساب كمية الصوديوم عند اعطائه لمرضى ارتفاع الضغط او عجز القلب الاحتقاني . الجرعة العالية منه قد تسبب النزف بالتداخل مع وظائف الصفائح الدموية . يستخدم الكاربنسلين للاصابات الخطيرة بـ pseudomonas او proteus مثل التهابات الحروق والمجاري البولية والسمدمية , ولكن يفضل عليه البيراسلين piperacillin . الدواء محضر على شكل فيالات للحقن تضم1 و5 غم .

ان الكاربنسلين اندانيل carbencilline-indanyl وكاربنسلين – فنيل carbecillin – phenyl هي استرات للكاربنسلين تقاوم الحامض المعدي وتستخدم فمياً في الاصابات غير الخطرة بجراثيم pseudomonas و proteus مثل التهابات المجاري البولية المزمنة .

كاربنسلين

- **Ticarcillin تايكارسلين**

التايكارسلين اكثرفعالية من الكاربنسلين ضد جراثيم pseudomonas ولكن مشابه له في بقية الميزات

تايكارسلين

- **piperacillin بيبراسلين**

وهذا الدواء اكثرفعالية ثمانية مرات من الكاربنسلين ضد الجراثيم pseudomonas, كما ان له فعالية جيدة ضد Klebsiella ويستخدم عادة في المرضى الذين يعانون من نقص مناعي والمصابيين بأخماج خطرة بالجراثيم السالبة لصبغة كرام . ويعطى مع الجنتامايسين او التوبرامايسين . الدواء محضر على شكل فيالات تحوي 1 و2 غرام .

بيبراسلين

- **mezlocillin مزلوسلين**

له فعالية مشابهة للتايكارسلين ضد جرثومة pseudomonas وفعال ضد Klebsiella ايضاً . يعطى عن طريق الحقن .

مزلوسلين

- **مثبطات انزيم البيتالاكتاميز**

العديد من المستحضرات الصيدلانية تضم خلطات من البنسلينات مع مثبطات انزيم البيتالاكتاميز مثل امبسلين – سلباكتام (ampicillin – sulbactam) , تايكارسلين – حامض الكليفيولانك (ticarcillin – clavulanic acide) , ببراسلين – تازوبكتام (piperacillin - tazobactam) اموكسيسلين - حامض الكليفيولانك (Amoxicillin - clavulanic acid) كلهذه المستحضرات ما عدا مستحضر اموكسيسلين – حامض الكليفيولانك تستخدم عن طريق الحقن . ان اضافة مثبطات البيتالاكتاميز الى البنسلينات تؤدي الى توسعة طيف فعاليتها ضد الجراثيم خصوصاً المنتجة للبيتالاكتاميز . تستخدم هذه الخلطات لعلاج الاصابات البكتيرية المتعددة او التي يتوقع انها متعددة السبب مثل التهابات القنوات الصفراوية , التهابات قروح اقدام مريض السكري , التهاب البريتون , والتهاب الرحم .

السفالوسبورينات cephalosporins

السفالوسبورينات مجموعة من المضادات الحيوية نصف مصنعة تعزل من نوعين من الفطريات هما cephalosporium و streptomyces . هناك تشابه بين تركيب السفالوسبورينات والبنسلينات حيث ان نواة السفالوسبورينات (7- امينو حامض سفالوسبورانك 7-amino cephalosporanic acid) تحوي على حلقة بيتالاكتام ترتبط بحلقة داي هايدروثيازين dihydrothiazine . وبأضافة سلاسل جانبية مختلفة في الموقع 7 من حلقة البيتالاكتام فقد انتجت مركبات تختلف في طيف وسعة فعاليتها , وبأضافة سلاسل جانبية على الموقع 3 من حلقة الداي هايدروثيازين تم تغير خصائص الحركة الدوائية للمركبات وبهذا تم انتاج العديد من مركبات السفالوسبورينات تتفاوت في فعاليتها وحركيتها الدوائية وتم تقسيمهما الى اربعة اجيال . كل السفالوسبورينات قاتلة للبكتريا ولها نفس آلية عمل البنسلينات في قتل الجراثيم ، من خلال اثباط تصنيع جدار الخلية الجرثومية , غير انها ترتبط ببروتينات تختلف عن تلك التي ترتبط بها البنسلينات وهذا ربما يفسر اختلافها على البنسلينات في طيف الفعالية والقوة وعدم وجود مقاومة مشتركة للجراثيم ضد المجموعتين .

تقوم الجراثيم بتطوير مقاومة للسفالوسبورينات من خلال :

- تغير البروتين الهدف للسفالوسبورينات مما يقلل ألفه البروتين للارتباط بالسفالوسبورينات .
- تغيرنفاذية الجرثومة للمضاد الحيوية او انتاج انزيم البيتالاكتاميز الذي يحطم المركب الدوائي .

طيف الفعالية للسفالوسبورينات :-

السفالوسبورينات تختلف فيما بينها في طيف فعاليتها ودرجة مقاومتها لانزيم البيتالاكتاميز . سفالوسبورينات الجيل الاول لها فعالية ضد جراثيم المكورات السبحية , والمكورات العنقودية الحساسة للمثسلين methicillm وبعض العصيات السالبة لصبغة كرام . الجيل الثاني من السفالوسبورينات اكثر مقاومة لانزيم البيتالاكتاميز ولها طيف فعالية واسع يتضمن المكورات الموجبة لصبغة كرام والجراثيم السالبة لصبغة كرام والجراثيم اللاهوائية حيث ان سيفوكستين cefoxitin , سيفوتيتان cefotetan , وسيفميتازول cefmetazole لها فعالية ممتازة ضد Bacteroides fragilis .

الجيل الثالث من السفالوسبورينات له فعالية ذات طيف واسع ومقاومه لانزيم البيتالاكتاميز , حيث انها فعالة ضد البكتريا السالبة لصبغة كرام والجراثيم اللاهوائية ولها فعالية ضد المكورات السبحية ، غير انها اقل فعالية ضد المكورات العنقودية الذهبية من ادوية الجيلين الاولين . كما ان سيفيبايم cefepime , سيفوبيرازون cefoperazone , وسيفتازديم ceftazidime لها فعالية ممتازة ضد جراثيم P.aeruginasa . السيفابايم يصنف كجيل رابع بسبب فعاليته الواسعة ضد العديد من الجراثيم الموجبة والسالبة لصبغة كرام .

الاستخدامات السريرية للسفالوسبورينات : تستخدم السفالوسبورينات لعلاج العديد من الاصابات الجرثومية ومنها:

1-تستخدم بديلاً عن البنسلينات في المرضى الذين لديهم حساسية للبنسلينات وهنا يستخدم افراد الجيل الاول من السفالوسبورينات .

2-التهابات الجهاز التنفسي والبولي والتهابات الانسجة الرخوة التي تسببها الجراثيم السالبة لصبغة كرام خصوصاً Serratia , Enterobacter , Proteus, Klebsiella ، وان السفالوسبورينات التي تفضل في هذه الحالات هي سيفيوروكسيم وسيفوتاكسيم وسيفاترايوكسون .

3-تستخدم في اصابات المكورات العنقودية المنتجة لانزيم البيتالاكتاميز ويفضل السيفالوثين .

4-السمدمية septicemia التي تسببها الجراثيم السالبة لصبغة كرام .

5-الوقاية الجراحية surgical prophylaxis , حيث يستخدم افراد الجيل الاول من السيفالوسبورينات كمضادات حيوية قبل الجراحة للوقاية من التلوثات الجرثومية .

6-التهاب السحايا التي تسببها H.inluenza او جراثيم العائلة المعوية حيث يستخدم سيفوروكسيم وسيفوتاكسيم وسيفترايوكسون . كما ان السيفتازدين مع الجنتاماسين يعد العلاج الاكثرفعالية في اصابات P.aeruginasa .

7-السيلان خصوصاً مكورات السيلان المنتجة للبيتالاكتاميز حيث يستخدم سيفاترايوكسون كجرعة مفردة .

8-حمى التايفوئيد typhoid fever : تستخدم السيفالوسبورينات بديلاً للكوينولونات المفلورة خصوصاً في الاطفال , كما تستخدم لعلاج الحالات المقاومة للكلورمفنيكول , ويستخدم لهذه الاغراض سيفوبيروزون وسيفاترايوكسون .

9-حالات العدوى المختلطة بالجراثيم الهوائية واللاهوائية .

10- علاج الاصابات الجرثومية او الوقاية منها في مرضى نقص المناعة .

الحركية الدوائية للسفالوسبورينات

اغلب السفالوسبورينات التي تعطى حقناً تمتاز بتوافر حيوي جيد بعد الاعطاء عن طريق العضل كما ان هناك عدد قليل من كل جيل يتميز بتوافر حيوي جيد غند لاعطائه فميا . ان طلائع الادوية prodrugs التي تحضر على شكل استرات مثل سيفيروكسيم cefuroxime exetil وسيفبرودوكسيم بروكستايل cefprodoxime proxetil هي مستحضرات فمية حيث يتحلل الاستر مائياً عند مروره في الامعاء وان السفالوسبورينات المتحرره تدخل الدوره الدمويه . ان تعاطي بعض السفالوسبورينات مثل سيفاكلور cefaclor مع الغذاء يقلل التوافر الحيوي لها , ويجب اعطائها على معدة فارغة .

السفالوسبورينات تتوزع بتراكيز علاجية في معظم الانسجة ما عدا الجهاز العصبي المركزي , فقط سيفيبايم cefepime سيفيروكسيم cefuroxim , سيفترايوكسون ceftriaxone و سيفتازديم ceftazidime

تعطي تركيزاً علاجياً في السائل المخي الشوكي . يعد السيفوتاكسيم وسيفترايوكسون من الخط العلاجي التخميني empirical الاول في علاج خراج الدماغ والتهاب السحايا. ان هناك تفاوت كبير في نسب ارتباط السيفالورسبورينات ببروتينات البلازما حيث ان ارتباط السيفاترايوكسون عالي يصل 85-95% ويزيح البلروبين من الارتباط بالالبومين ويزيد اليرقان في الرضع.ان الطرح عن طريق البول هو الطريقة الرئيسي لتصفية اغلب السفالوسبورينات , ويجب اقلال جرع السفالوسبورينات عند اعطائها لمرضى عدم الكفاية الكلوية .ان السفالوسبورينات تطرح بالافراز النبيبي وان البروبنيسيد probenecid يغلق الافراز النبيبي ويعطل طرح السفالوسبورينات . ان كل من سفمتازول وسيفوبيرازون و سيفوكستين وسيفوترايوكسون تطرح عن طريق الصفراء حتى يصل تركيزها في الصفراء اعلى من تركيزها في البلازما ، ويجب اخذ ذلك بالاعتبار عند وصف هذه السيفالوسبورينات في مرضى الفشل الكبدي او انسداد الصفراء . الايض ليس الطريق الرئيسي لتصفية اغلب السيفالوسبورينات , السيفوتاكسيم واحد من سيفالوسبورينات قليلة يعطي مؤيضاً فعالاً هو desacetyl cefotaxime (جدول رقم 47).

السيفالوسبورينات – الجيل الاول :-

1- سيفالوثين cephalothin

وهو من اوائل السيفالوسبورينات التي استخدمت سريرياً , فعال ضد المكورات السبحية Strept.viridans, Strept.pyogenes , المكورات العنقودية حتى تلك المفرزة للبيتالاكتاميز ولكن ليست تلك المقاومة للمثسلين , مكورات السيلان , مكورات السحايا .C.diphtheria , Clostridia , Actinomyces لايمتص الدواء عن طريق الفم كما ان الحقن عن طريق العضل مؤلم ويستخدم عن طريق الوريد 1-2 غرام كل 6 ساعات .

-2 سيفازولين cefazolin

ويمتاز هذا الدواء بأنه اكثرفعالية ضد Klebsiella و E.coli لكنه غيرفعال ضد المكورات العنقودية المنتجه للبيتالاكتاميز . بالامكان اعطائه عن طريق العضل (اقل ايلاماً) له عمر نصف اطول 1,5-2,5 ساعة نتيجة الطرح النبيبي البطيء مما يجعله يعطي تركيزاً اعلى في البلازما والصفراء . يفضل اعطائه كمضاد حيوي وقائي قبل الجراحة . الجرعة 250 ملغم كل 8 ساعات وفي الحالات الشديدة 1 غم كل 6 ساعات في العضل او الوريد ، الدواء محضر على شكل فيالات :1000,500,250 ملغم / فبال للحقن العضلي الوريدي .

3-سيفالكسين cephalexin

وهو من السيفالسبورينات الفعالة عند اعطائها فمياً شبيه في طيف فعاليته للسيفالوثين ولكنه اقل فعالية ضد المكورات العنقودية المنتجة للبيتالاكتاميز وضد H.influenza . قليل الارتباط ببروتينات البلازما ,

جدول رقم 47: خصائص الحركية الدوائية للسفالوسبورينات

ضرورة تنظيم الجرعة في حالات اضطرابات الكلية	الطرح عن طريق الجهاز البولي %	عمر النصف البلازمي (ساعة)	طريق الحقن	التي تعطى عن طريق الحقن	التي تعطى عن طريق الفم	التصنيف
نعم	90-70	2,5-1,2			سيفادروكسيل cefadroxil	الجيل الاول
نعم	95	1			سيفالكسين cephalexin	
نعم	100-75	0,7			سيفرادين cephradine	
نعم	95-70	2,5-1,5	الوريد والعضل	سيفازولين cefazolin		
نعم	70-50	0,6	الوريد والعضل	سيفابايرين cephapirin		
نعم	85-60	0,9-0,6			سيفاكلور cefaclor	الجيل الثاني
نعم	64	1,4-1,2			سيفروزيل cefrozil	
نعم	52	1,3-1,1			سيفروكسيم اكستيل cefuroxime exetil	
نعم	100	1,2-0,5	الوريد والعضل	سيفاماندول cephamandol		
نعم	85	1,5-1,2	الوريد	سيفميتازول cefmetazole		
نعم	99-95	4,5-3,5	الوريد والعضل	سيفونسيد cefonicid		
نعم	90-60	4,6-2,8	الوريد والعضل	سيفوتيتان cefotetan		
نعم	85	1-0,7	الوريد والعضل	سيفوكستين cefoxitin		
نعم	95	1,3-1,1	الوريد والعضل	سيفيروكسيم cefuroxim		
نعم	18	1,7			سيفدنير cefdinir	الجيل الثالث
نعم	50	3,7-2,3			سيفكسيم cefixime	
نعم	40	3,7-1,9			سيفبرودوكسيم بروكستايل cefprodoxime	
نعم	75-57	2,8-1,5			سيفتيبوتين ceftibuten	
لا	30-20	2	الوريد والعضل	سيفوبيرازون cefoperazone		
نعم	60-40	1	الوريد والعضل	سيفوتاكسيم cefotaxime		
نعم	90-80	1,9	الوريد والعضل	سيفتازديم ceftazidime		
نعم	100-57	1,8-1,4	الوريد والعضل	سفتيزوكسيم ceftizoxime		
لا	67-33	8,7-5,8		سفترايازون ceftriaxone		
نعم	99-70	2	الوريد والعضل	سيفيبايم cefepime		الجيل الرابع

سيفادروكسيل — سيفالكسين — سيفرادين

سيفازولين — سيفالوثين — سيفاكلور

سيفيروكسيم سيفوكستين سيفوتيتان

سيفبرودوكسيم بروكستايل سيفكسيم سيفدنير

سيفوتاكسيم سيفوبيرازون سيفتازديم

سيفيبايم سفترايوكزون سفتيزوكسيم

يعطي تركيز عالي في الصفراء ويطرح غير متأيض في البول , عمر النصف 1 ساعة ، وهو واحداً من اكثر السيفالوسبورينات استخداماً ، الجرعة للبالغين 250-1000 ملغم كل 6-8 ساعات , الاطفال 25-100 ملغم /كغم /يوم ، يحضر الدواء على شكل كبسول 250 و500 ملغم وشراب 125 ملغم / 5 مل وقطرات للرضع 100 ملغم / مل .

4-سيفرادين cephradine

وهو ايضاً من السيفالوسبورينات الفعالة عند اعطائها فمياً كما انه يستخدم عن طريق الحقن , مشابه كثيرا للسيفالاكسين ولكنه اقل فعالية ضد بعض الجراثيم , اعطائه عن طريق الفم قد يسبب الاسهال .

الدواء يعطى بجرعة 250-1000 ملغم كل 6-8 ساعات.

سيفادروكسيل cefadroxil

وهو مشابه للسيفالاكسين وله قدرة عالية على الاختراق للانسجة حيث يصل تركيز اكثر في منطقة الاصابة , وبالامكان اعطائه كل 12 ساعة بالرغم من ان عمر النصف 1,2-2,5 ساعة . يطرح غير متأيض في البول , فعاليته المضادة للجراثيم واستخداماته مشابهة للسيفالاكسين , يعطى بجرعة 500-1000 ملغم مرتين يومياً والدواء محضر على شكل كبسول 500 و 1000 ملغم وشراب 125 ,250 ملغم /5مل

السيفالوسبورينات – الجيل الثاني :-

1- سيفوكستين cefoxitin

وهو اكثر فعالية ضد جراثيم الـ serratia ,والـ proteus الموجبة لفحص الاندول وجراثيم B.fragilis اللاهوائية , ان السيفوكستين يقاوم انزيم البيتالاكتاميز المنتج من قبل البكتريا السالبة لصبغة كرام , انه شائع الاستخدام في علاج اصابات الاجهزة التناسلية او اصابات ما بعد الجراحة وخراريج الرئة بالجراثيم اللاهوائية او الاصابات متعددة المسبب (المختلطة) mixed . الجرعة 1-2 غرام في العضل او الوريد كل 6-8 ساعات .

2- سيفيروكسيم cefuroxim

ان السيفيروكسيم يقاوم انزيم البيتالاكتاميز المفرز من قبل الجراثيم السالبة لصبغة كرام , وله فعالية جيدة ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام . الدواء من الممكن تحمله بيسر عند اعطائه عن طريق العضل ويعطي تركيز عالي في السائل المخي الشوكي ، أهم استخداماته علاج التهاب السحايا بجراثيم H.infleuenza والمكورات السحائية والمكورات الرئويه , ويستخدم كجرعة مفردة عن طريق العضل لعلاج السيلان . الدواء محضر على شكل فيالات 250 و750 ملغم ويعطي بجرعة 750 ملغم -1,5 غم في العضل او الوريد ويعطى للاطفال بجرعة 30-100 ملغم /كغم/يوم .

3-سيفيروكسيم اكيستيل cefuroxime exetil

وهو استر السفيروكسيم فعال فمياً . تعتمد فعاليته على تحلله مائياً وتحرر السفيروكسيم . يعطى بجرعة 250-500 ملغم مرتين يومياً وتعطى نصف هذه الجرعة للاطفال . الدواء محضر على شكل كبسول 125 , 250 , 500 ملغم ومعلق 125 ملغم / 5مل

4-سيفاكلور cefaclor

يتمتع السيفاكلور بفعالية جيدة وافضل من ادوية الجيل الاول ضد H.infleuenza و E.coli و Proteus mirabilis . يستخدم الدواء عن طريق الفم .الدواء محضر على شكل كبسول 250 ملغم وشراب 125 ملغم / 5مل وقطرات للرضع 50 ملغم / مل .

السيفالوسبورينات – الجيل الثالث :-

1- سيفوتاكسيم cefotaxime

ويعد السيفوتاكسيم نموذج للجيل الثالث له فعالية جيدة ضد الجراثيم السالبة لصبغة كرام اللاهوائية وبعض الجراثيم الموجبة لصبغة كرام لكن فعاليته ليست كبيره جدا ضد بعض الجراثيم اللاهوائيه خصوصاً B.fragilis , والمكورات العنقودية الذهبية وجراثيم P.aeruginosa . يستخدم لعلاج التهاب السحايا بالجراثيم السالبة لصبغة كرام خصوصاً وانه يعطي تركيزاً عالياً في السائل المخي الشوكي , ويستخدم في علاج الاخماج المهددة للحياة المكتسبة من المستشفيات والسمدمية واخماج مرض نقص المناعة . الجرعة

1-2 غرام في العضل او الوريد كل 6-12 ساعة , الاطفال 50-100 ملغم /كغم/يوم . كما انه يستخدم كجرعة مفردة لعلاج السلان . ان السيفوتاكسيم يتأيض بأزالة مجموعة الاستيل في الجسم , مؤيضاته فعالة دوائياً . الدواء يحضر على شكل فيالات للحقن تحوي 250 , 500 , 1000 ملغم .

2- سفتيزوكسيم ceftizoxime

انه مشابه من حيث فعاليته ضد البكتريا والاستخدامات لدواء السيفوتاكسيم لكنه لايتأيض , يطرح عنطريق الكلى بشكل ابطئ . الجرعة منه 500-1000 ملغم عن طريق الوريد كل 8 او12 ساعة . الدواء محضر على شكل فيالات تحوي 500 و1000 ملغم .

3-سفيترايوكسون ceftriaxone

انه من السيفالوسبورينات طويلة المفعول يستخدم مرتين او مرة واحدة يومياً , يصل الى السائل المخي الشوكي بتركيز علاجي ويطرح في البول والصفراء ، فعال في مدى واسع من الاصابات الجرثومية الخطيرة ومنها التهاب السحايا البكتيري خصوصاً في الاطفال , الحمى التايفوئيدية , التهابات المجاري البولية , التهابات البطن والسمدمة . الجرعة المفردة منه 250 ملغم عن طريق العضل ، الدواء محضر على شكل فيالات تحوي 250 , 500 , 1000 ملغم .

4-سيفتازديم ceftazidime

انه فعال جداً ضد Ps. aeruoginosa وفعاليته ضد جراثيم العائلة المعية مشابه لفعالية السيفوتاكسيم لكنه اقل فعالية منه ضد المكورات العنقودية الذهبية والمكورات الموجبة لصبغة كرام الاخرى والجراثيم اللاهوائية . قد يحدث الدواء نقص في الصفائح الدموية ونقص كريات الدم العدلة neutrophil . الدواء محضر على شكل فيالات للحقن تحوي 250 , 500 , 1000 ملغم . الجرعة 500-2000 ملغم عن طريق العضل او الوريد كل 8 ساعات . جرعة الاطفال 30 ملغم / كغم/ يوم .

5-سيفوبيرازون cefoperazone

يشبه السيفتازديم ، ويختلف عنه ان فعاليته قوية ضد Pseudomonas واقل ضد بقية الجراثيم . ان فعاليته جيدة في الحمى التايفوئيدية و جراثيم B.fragilis اللاهوائية لكنه اقل مقاومة لانزيم البيتالاكتاميز . يستخدم لعلاج التهابات الجهاز البولي والتنفسي والتهابات الانسجة الرخوة والتهابات السحايا والسمدمية . يطرح بشكل رئيسي في الصفراء . يؤدي الى نقص الصفائح الدموية . يعطى الدواء بجرعة 1000-2000 ملغم عن طريق العضل او الوريد كل 12 ساعة . الدواء محضر على شكل حقن تحوي 250 , 1000 , 2000 ملغم .

6-سيفكسيم cefixime

وهو دواء فعال عند الاعطاء عن طريق الفم ضد الجراثيم العائلة المعوية وH.infleuenza والمكورات السبحية القيحية والمكورات السبحية الرئوية كما ان الدواء يقاوم انزيم البيتالاكتاميز . ان الدواء غير فعال ضد المكورات العنقودية الذهبية و Pseudomonas , للدواء عمر نصف طويل ، يستخدم بجرعة

400-200 ملغم مرتين يومياً لعلاج التهابات الجهاز التنفسي والبولي والتهابات الصفراء ، وربما يحدث الاسهال . الدواء محضر على شكل حبوب 100-200 ملغم وكبسول100 ملغم وشراب 100 ملغم/5مل .

7-سيفبرودوكسيم بروكستايل cefprodoxime proxetil

وهو من الجيل الثالث يستخدم عن طريق الفم وهو استر فعال ضد العائلة المعوية والمكورات السبحية كما انه يثبط المكورات العنقودية , يستخدم لعلاج التهابات الجهاز التنفسي والبولي والتهابات الجلد والانسجة الرخوة يعطى بجرعة 200 ملغم مرتين يومياً (اقصى جرعة يومية 800 ملغم) .الدواء محضر على شكل حبوب 100 و 200 ملغم وشراب 50 و100 ملغم /5 مل .

8-سيفدنير cefdinir

وهو دواء من الجيل الثالث , يستخدم عن طريق الاعطاء الفمي له فعالية جيدة ضد الجراثيم المنتجة لانزيم البيتالاكتاميز , اغلب الجراثيم المسببة لالتهابات الجهاز التنفسي ومنها المكورات الموجبة لصبغة كرام حساسة له . يستخدم لعلاج الالتهاب الرئوي والتعاظم الحاد لالتهابات القصبات المزمن والتهابات الانف والاذن والحنجرة والتهابات الجلد , يعطى بجرعة 300 ملغم مرتين يومياً . الدواء محضر على شكل كبسول 300 ملغم , وشراب 125 ملغم /5مل .

9-سيفتيبوتين ceftibuten

وهو ايضاً دواء من الجيل الثالث يستخدم عن طريق الاعطاء الفمي , فعال ضد كل من البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام , ويقاوم انزيم البيتالاكتاميز , يستخدم لعلاج التهابات الجهاز التنفسي والبولي والمعدي المعوي يعطى بجرعة 200 ملغم مرتين يومياً او 400 ملغم مرة واحدة يومياً ، الدواء محضر على شكل كبسول 200 و400 ملغم ومسحوق لعمل معلق فمي يحتوي 90 ملغم /5مل .

السيفالوسبورينات – الجيل الرابع :-

-سيفيبايم cefepime

هذا الدواء تم تطويره في التسعينات له فعالية مضادة للبكتريا مشابهة لأدوية الجيل الثالث ولكنه شديد المقاومة لانزيم البيتالاكتاميز , لذلك فأنه فعال ضد العديد من البكتريا المقاومة لاجيال السفالوسبورينات الاولى , انه فعال ايضاً ضد pseudomonas والمكورات العنقودية الذهبية ، ولان له طيف واسع فأنه يستخدم في العديد من الاصابات الخطرة مثل الالتهاب الرئوي المكتسب في المستشفى , البكتريميا والسدمية . الجرعة 1000-2000 ملغم عن طريق الوريد كل 8-12 ساعة . الدواء محضر على شكل حقن تحوي 500 و 1000 غرام .

الاعراض الجانبية للسفالوسبورينات :-

السفالوسبورينات من الممكن تحملها بيسر ولكنها قد تحدث بعض الاعراض الجانبية ومنها :-

- الالم بعد الحقن العضلي وهذا يتفاوت بين مركبات السفالوسبورينات وهو اشد مع السيفالوثين , كما ان بعض السفالوسبورينات قد تحدث التهاب الوريد بعد الحقن الوريدي .

- الاسهال وهو اكثر حدوثاً مع السفرادين عن طريق الفم والسيفوبيرازون حقناً , ويحصل نتيجة تغيير فلورا الامعاء .

- تفاعلات فرط الحساسية : وهي مشابهة لما يحصل مع البنسلينات , واشيع تفاعلات فرط الحساسية هو الطفح الجلدي ولكن قد تحصل الاستسقاءات والربو والشري urticaria , وقد لوحظ ان 10% من المرضى الحساسين للبنسلين لديهم حساسية مشتركة للسفالوسبورينات .

- السمية على الجهاز البولي ن ولوحظ انها اعلى مع استخدام سيفالوردين مما حد من استخدامه كثيراً , كما ان السيفالوثين يحدث سمية على الكلية ، ان حقن السيفالوسبورينات مع الامينوكلوكوسيدات او مدررات العرة يزيد من سمية السيفالوسبورينات على الكلية .

- النزف ويحدث مع السيفالوسبورينات التي تحوي مثيل ثايوتترازول او مجموعة معوضة مشابهة في الموقع 3 مثل السيفوبيرازون و سفيترايوكسون وذلك بسبب نقص الصفائح الدموية الذي يحدث بالية تشبه الية الوارفرين خصوصاً في مرضى السرطان او اصابات البطن الجرثومية او العجز الكلوي .

- كما سجلت حالات نقص كريات الدم البيض العدلة neutrophil ، وحالات تشبه التسمم بالداي سلفيرام ، وفحص كومب comb's موجب مع استخدام السيفالوسبورينات .

مونوباكتام Monobactams

ازتريونام Aztreonam

للازتريونام تأثيراً جيداً ضد العصيات المعوية السالبة لصبغة كرام و H.infleuenza حيث انه يثبطها بتراكيز اطئة جداً ويثبط جراثيم pseudomonas بتراكيز معتدلة ولكن لا يؤثر على المكورات الموجبة لصبغة كرام او الجراثيم اللاهوائية . كما ان الدواء يقاوم انزيم البيتالاكتاميز المفرز من قبل الجراثيم السالبة لصبغة كرام , يستخدم الدواء في علاج التهابات الجهاز البولي والصفراوي والمعدي المعوي والجهاز التناسلي الانثوي . لاتوجد مقاومة مشتركة مع بقية مجموعة البيتالاكتام وبالامكان استخدامه في المرضى الحساسين للبنسلينات والسيفالوسبورينات , يطرح الدواء في البول وعمر النصف له 1,8 ساعة . ويعطى بجرعة 500-2000 ملغم في العضل او الوريد كل 6-12 ساعة .

S NH2 N N O O OH HN O CH3 N O SO3H

ازتريونام

الكاربابنيم carbapenems

- امبنيم Imipenem

وهو دواء فعال وواسع الطيف يمتلك فعالية ضد المكورات الموجبة لصبغة كرام وجراثيم العائلة المعوية وPseudomonas وLiseria وبعض الجراثيم اللاهوائية مثل B.fragills وCl.difficile ، ان الدواء مقاوم لانزيم البيالاكتاميز . لكن الدواء يتحلل بسرعة بأنزيم dehydropeptidase I في النبيبيات الكلوية وقد تحل هذه المشكلة بأعطائه مع سيلاستاتين cilastatin , الدواء المثبط العكوس لانزيم dehydropeptidase I .

ان خليط امبنيم – سيلاستاتين 500 ملغم عن طريق الوريد كل 6 ساعات (اقصى جرعة يومية 4غم) ثبتت فعاليته في مدى واسع من عدوى المستشفيات الخطرة حتى في المرضى الذين يعانون نقص المناعة مثل مرضى السرطان ومرضى نقص المناعة المكتسب AIDS . قد يحدث امبنيم اختلاجات في الجرع العالية في المرضى المهيئين لذلك .

امبنيم

- ميروبنيم Meropenem

وهو من مجموعة الكاربنيم له فعالية واسعة الطيف مقارنة بالامبنيم , حيث أضيفت مجموعة مثيل في أحد المواقع على الحلقة الخماسية فجعلته مقاوماً لانزيم dehydropeptidase I فلا يحتاج السيلاستاتين عند اعطائه ، ويعطى لالتهابات البطن والانسجة الرخوة الخطرة . كما انه لا يحدث اختلاجات في المرضى المعالجين به .

ميروبنيم

الأمينوكلايكوسيدات aminoglycosdes

الامينوكلايكوسيدات هي مركبات كاربوهيدراتية تحوي على مجاميع أمين amine–containing carbohydrates أغلبها تنتج طبيعياً بواسطة فطريات actinomycetes المعزولة من التربة . الأمينوكلايكوسيدات مضادات حيوية قاتلة للجراثيم تستخدم في علاج الاخماج الخطرة المتسببة بالعديد من العصيات السالبة لصبغة كرام , فيما تعتبر المكورات السبحية والمكورات الرئوية وجراثيم الكلوستريديا والجراثيم اللاهوائية والفطريات مقاومة للامينوكلايكوسيدات

ان الفعالية المضادة للجراثيم للأمينوكلايكوسيدات تتم بآليتين , الأولى تتم من خلال ارتباط الامينوكلايكوسيدات المشحونة موجباً بالاماكن المشحونة سالباً في الغشاء البكتيري مؤدية الى فقدان صلابة الغشاء البكتيري واضطراب وظائفه ويعتقد ان تأثيرها القاتل للبكتريا يتم بهذه الآلية . اما الآلية الثانية فهي آلية مثبطة لنمو البكتريا وتتم من خلال اثباط تخليق البروتينات حيث ان الامينوكلايكوسيدات ترتبط بالوحدة الرايبوسومية 30S (30S ribosome) مثبطة ارتباط amine acyl-tRNA بهذه الوحدة الرايبوسومية فيثبط تخليق البروتينات .

تعد الأمينوكلايكوسيدات كيتونات قطبية polar cations لاتمتص عن طريق المسلك الهضمي ولهذا السبب تحقن عضلياً او وريدياً ما عدا النيومايسين حيث يعطي عن طريق الفم للاقلال من نشاط الفلورا المعوية

الامينوكلايكوسيدات لاتتأيض وترتبط ببروتينات البلازما بنسة قليلة وتتوزع في كل الجسم بأستثناء الجهاز العصبي , وتطرح بالترشيح الكبيبي glomerular filtration بشكل غير مؤيض , ولا يحصل لها اعادة امتصاص وتصفيتها في الجهاز البولي سريعا ، وعمر النصف البلازمي لها 2-3 ساعات .

الامينوكلايكوسيدات تحدث سمية على الأذن والكلية وتحدث غلقاً للوصله العصبية – العضلية. سميتها على الأذن تحدث بسبب تأثيراتها على العصب الدهليزي والعصب السمعي واتلافها للمستقبلات الحسية مثل الخلايا الشعرية hair cell في قوقعة الأذن cochlea . ويكون تأثيرالستربتومايسين والنيومايسين على الوظيفية الدهليزية بينما الكنامايسين يؤثر على الوظيفية السمعية ، لوحظ ان هذه التأثيرات ترتبط ارتباطاً طردياً بالجرعة وتتراوح التأثيرات من اختلال التوازن والطنين الى الطرش الدائم . ويكون خطر هذه التأثيرات أكبر عند استخدام الامينوكلايكوسيدات في مرضى الاعتلال الكلوي , ومن الممكن الاقلال من هذه التأثيرات عند الحفاظ على التركيز البلازمي اقل من 2 مايكروغرام/ مل .

ان مظاهر السمية الكلوية للامينوكلايكوسيدات والتي غالباً ما تكون معكوسة reversible فربما تتراوح من زيادة البروتين الخفيفهة في البول الى تنترج الدم (فرط النايتروجين في الدم) azotemia . حيث ان الامينوكلايكوسيدات تطرح عن طريق الكلى وان وجود اي اضطراب كلوي قبل استخدام هذه الادوية من المفترض ان يدفعنا لأخذ الحذر وتنظيم الجرعة .

ان غلق الوصلة العصبية العضلية ربما يؤدي الى البهر apnea خصوصاً في مرضى الوهن العضلي myasthenia garavis او عند استخدامها مع المخدرات العامة او الادوية الغالقة للوصلة العصبية

العضلية التي تعطى مع المخدرات . كما ان الحقن الوريدي لكلوكونات الكالسيوم يعكس الفعل الغالق للوصلة العصبية العضلية للامينوكلايكوسيدات .(ما عدا الكنامايسين)

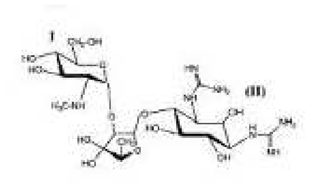
المقاومة تتطور سريعاً ضد الستربتومايسين واكثر بطئاً للامينوكلوسايدات الاخرى ، المقاومة تكتسب بواسطة :

1- الطفرة ذات الخطوة الواحدة (مثل المقاومة للستربتومايسين)
2- اثباط انتقال الدواء الى داخل الجرثومة
3- استحداث الانزيمات التي تؤيض الدواء او تثبيط فعاليته .

ويحدث ذلك بواسطة انتقال البلازميدات التي تشفر لصنع انزيمات الأستلة acetylation او والفسفرة phosphrylation للامينوكلايكوسيدات. وقد توجد مقاومة مشتركة ولكن بعض هذه الانزيمات قد تكون خاصة لبعض افراد المجموعة وليس ضد الكل مثلاً قد تكون Pseudomonas مقاومة للجنتامايسين وليس الاميكاسين

ستربتومايسين streptomycin

السترومايسين اكتشف عام 1944 ويختلف عن البنسلين كونه قاعدة عضوية ، لايمتص من المسلك المعدي المعوي ويحدث تأثيرات سمية في اللبائن . وان الاهمية الدوائية له تتمثل في فعاليته في علاج السل واعطائه مع البنسلين لعلاج التهاب بطانة القلب المتسببه بالمكورات المعوبه . وهو مفيد في علاج التوليريميا , والطاعون plaque والبروسيلا(حمى مالطا) brucellosis . ربما تتطور له المقاومة (بواسطة R-factor) خصوصاً حينما يستخدم بمفرده .

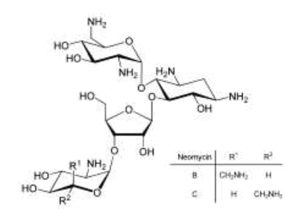


ستربتومايسين

نيومايسين Neomycin :

لايستخدم حقنا . والاستخدام الموضعي قد يحدث التحسس. وبالتطبيق على منطقة واسعة من الجلد غير السليم ربما يمتص ويحدث سمية جهازية . عن طريق الفم يستخدم بشكل رئيسي قبل اجراء جراحة الامعاء ولاقلال تكوين اليوريا من قبل فلورا الامعاء في مرضى عدم الكفاية الكبدية .

ولعلاج الاطفال المصابين بالتهاب الامعاء الناجمة عن العتر المرضية pathogenic لجراثيم الاشيريشيا القولونية . يجهز النيومايسين على شكل حبوب تحوي 500 ملغم للاستخدام الفمي .



نيومايسين

كناميسين kanamycin :

يستخدم عن طريق الحقن ضد العصيات السالبة لصبغة كرام التي تسبب امراض جهازية خطرة . ربما يحدث سمية على الكلى والأذن خصوصاً في المرضى الذين لديهم اعراض كلوية قبل اعطائهم الدواء .

جنتامايسين وتوبرامايسين Gentamicin and tobramycin

الجنتامايسين (الكرامايسين) والتوبرمايسين متشابهين كيمياوياً ودوائياً . وان الاختلاف الدوائي الرئيسي بينهما ان التوبرامايسين اكثر فعالية ضد الجراثيم P.aeruginosa . ان الأهمية الدوائية للجنتامايسين والتوبرامايسين تتضمن فعاليتهما في علاج الاخماج الجهازية المتسببة بالجراثيم السالبة لصبغة كرام الحساسة ، خصوصاً جراثيم Pseudomonas والكليبسلاKlebsiella وانواع من جرثومة السريشيا Serratia ، غير ان المكورات السبحية و المكورات الرئوية و الجراثيم اللاهوائية والفطريات مقاومة لهما .

كما ان بعض المكورات العنقودية المقاومة للبنسلينات نصف المصنعة ربما تكون حساسة للجنتامايسين . وفي الاستخدامات السريرية يجب ان نضع في الاعتبار سميته على الكلية وتأثيره على التصفية الكلوية وسميته على الأذن وتأثيره السلبي على وظيفة الوصلة العصبية العضلية .

حضر الجنتامايسين (كرامايسين) في محلول يحتوي 20 ملغم / مل . وحضرت سلفات التوبرامايسين في محلول يحتوي 10 و40 مايكروغرام/مل . وان الجرعة في البالغين لكلا الدوائين في المرضى الذين لا يعانون مشاكل كلوية هي 3-5 ملغم /كغم يومياً تقسم الى عدة جرع وتحقن عضلياً او وريدياً .

توبرامايسين   جنتامايسين

سلفات الاميكاسين Amikacin sulfate

هو مشتق من الكنامايسين . ان سلفات الاميكاسين هي امينوكلايكوسايد نصف مصنع محور كيميائياً . وان التحوير الكيمياوي جعله يقاوم الانزيمات التي تحطم الجنتامايسين والتوبرامايسين . يستخدم الدواء لعلاج الجراثيم السالبة لصبغة كرام . والدواء محضر (للحقن العضلي والوريدي) في محلول 50 و 250 ملغم/ مل .

سبكتينوماسين spectinomycin

يستخدم السبكتينومايسن ضد جرثومة السيلان المقاومة للبنسلين ويعطى كجرعة مفردة 2 غرام في العضل ، والدواء ليس فعالاً ضد السفلس .

(الحركيه الدوائيه والمستوى العلاجي والسام واستخدامات الامينوكلوكوسيدات تظهر في جدول رقم 48)

سبكتينوماسين

جدول رقم 48:الحركيه الدوائيه والمستوى العلاجي والسام واستخدامات الامينوكلوكوسيدات

الادوية	عمر الصرف ساعة	المستوى العلاجي في البلازما مايكتروغرام/مل	المستوى السام في البلازما مايكروغرام/مل	الجرعة العلاجية	والاستخدام
ستربتومايسين	3-2	25	50	البالغين 0,5-2 غرام / يوم ، الاطفال 20-30 ملغم / كغم/يوم	المكورات المعويه ، السل الرئوي , البروسيلا الطاعون ، التوليريميا
نيومايسين	3	10-5	10		يستخدم للحد من نشاط فلورا الامعاء
كنامايسين	2,5-2	16-8	35	البالغين 15 ملغم/كغم/اليوم الاطفال 15-20 ملغم/كغم/يوم	العصيات السالبة لصبغة كرام ونادراً لعلاج السل
جنتامايسين	5-1,2	10-4	12	البالغين 3-5 ملغم/ كغم / يوم الاطفال 3-7,5 ملغم / كغم / يوم	العصيات السالبة لصبغة كرام
توبرامايسين	3-2	8-4	12	كما في الجنتامايسين الاستخدامات والجرعة	
اميكاسين	2,8-0,8	16-8	35	البالغين 15 ملغم / كغم/يوم ، الاطفال 15 ملغم / كغم / يوم	نفس استخدامات الجنتامايسين واكثر فعالية ضد السيدوموناس

الاستخدامات السريرية

-الاخماج بالعصيات السالبة لصبغة كرام : يعتبر الجنتامايسين أشيع افراد المجموعه استخداماً لعلاج الاخماج بلخطرة بالعصيات السالبة لصبغة كرام مثل الاشيريشيا القولونية والكليبسلا الرئوية والبروتيس والسريشيا والاسينوبكتر والستروبكتر والانتروبكتر كما انه للجنتامايسين فعالية جيدة ضد المكورات العنقودية الذهبية . وتستخدم الامينوكلوكوسيدات مع مضادات البيتالاكتام كعلاج أولي في بعض اخماج الدم.

كما تستخدم الامينوكلوكوسيدات في الاصابة بعصيات الكليبسلا الرئوية . كما ان التهاب قناة فالوب بجراثيم نايسيريا السيلان و التي غالباً ما يصاحبها نمو العصيات السالبة لصبغة كرام والجراثيم اللاهوائية قد ثبتت فعالية الجنتاماسين والدوكسي سايكلين فيها .

ان جراثيم السيدوموناس من اشيع العصيات السالبة لصبغة كرام في المقاومة لمجموعة الامينوكلوكوسيدات ولكن السيد موناس التي تقاوم الجنتامايسين ربما تكون حساسة للاميكاسين والتوبرامايسين .

الستربتومايسين هو دواء الخيار الاول عند الاصابة بـالطاعون و التوليريما.

-الحد من فلورا الامعاء : يعطي النيومايسين لاثباط نمو فلورا الامعاء في مرضى الاعتلال الدماغي الكبدي. ويعتقد انه يحسن حالة الاغماء باقلاله الامتصاص الجهازي للمؤيضات البكتيرية التي تحدث الاعتلال الدماغي الكبدي ، حوالي 95% من الجرعة الفمية للنيومايسين تطرح غير متأيضه في البراز كما ان النيومايسين مع البوليمكسين ب polymyxin B او البيستراسين bacitracin تحضر على شكل مرهم للتطبيق الموضعي على الجلد لمنع تقيح الجروح والحروق والاصابات الجلدية الاخرى .

-ان جرثومة السيدوموناس غالبا تعزل عن قشع مرضى التليف الكيسي Cystic fibrosis وان الاستنشاق اليومي لجرعة عالية من التوبرامايسين يقلل نمو هذه الجرثومة ويحسن بشكل ملحوظ الوظائف الرئوية .

-التهاب بطانة القلب : يعطى الجنتامايسين مع الامبسلين كعلاج وقائي في التهاب بطانة القلب قبل الجراحة او التداخل التشخيصي في الجهاز المعدي المعوي او الجهاز البولي التناسلي في المرضى تحت خطر الاصابة بـالتهاب بطانة القلب ، الجنتامايسين مع الفانكومايسين يفضلون لمرضى الخطورة العالية الحساسين لمضادات البيتالاكتام . كما ان الجنتامايسين او الستربتومايسين مع البنسلين يعملون بشكل متآزر في علاج التهاب بطانة القلب بالمكورات المعويه .

-التهاب السحايا meningitis : ان درجة اختراق الامينوكلايكوسيدات الى السائل المخي الشوكي يتناسب مع درجة التهاب غشاء السحايا . على اي حال الامينوكلايكوسيدات تعطى مع مضادات البيتالاكتام او المضادات الاخرى في علاج التهاب السحايا .

-مرض السل tuberculosis : مع زيادة حدوث مقاومة جرثومة السل mycobacterium للعلاج النموذجي , فأن استخدام الامينوكلايكوسيدات ازداد في مرضى الاصابة المقاومة ، الستربتومايسين يستخدم كعلاج أولي لمرض السل .

-الاخماج العينيه Ophthalmological infections : بسبب وصول الجنتامايسن الى العين بتركيز فعال لذا فأنه يستخدم في علاج التهابات ملتحمة العين البكتيرية ، وقد حضرت مستحضرات من الامينوكلوكوسيدات للاستخدام الموضعي للعين ، كما يستخدم الجنتاماسين في الحد من العدوى البكيترية الثانوية لاصابات العين الفايروسيه .

-تستخدم الامينوكلوكوسيدات لعلاج التهاب المبال بمكورات السيلان خصوصاً في المرضى الحساسين لمجموعة البيتالاكتام .

السلفنميدات – الترايمثوبريم Sulfonamides and trimethoprim

تعد السلفنميدات من اقدم المضادات الجرثومية المستخدمة حيث استخدم الدكتور دوماك صبغة البرونتوسيل الحمراء prontosil red لعلاج الاصابات التجريبية واصابات المكورات السبحية التي اصيبت بها ابنته , وفي عام 1937 اصبح واضحاً ان مركب البرونتوسيل ينكسر داخل الجسم ليعطي السلفنمايد ، المركب الفعال ضد البكتريا . ثم بعد ذلك استخدمت العديد من السلفنميدات سريرياً . ويركز اليوم على مجموعة منها وهي :-

- السلفنميدات قصيرة الفعل (4-8 ساعات) مثل سلفاديازين .
- السلفنميدات متوسطة الفعل (8-12 ساعة) مثل سلفاميثوكسازول وسلفاموكسازول
- السلفنميدات طويلة الفعل مثل سلفادوكسين
- السلفنميدات للاستخدامات الخاصة مثل سلفاسيتمايد , سلفاسلازين , سلفاديازين .

الفعالية المضادة للبكتريا

السلفنميدات موقفة لنمو العديد من الجراثيم الموجبة والسالبة لصبغة كرام وربما تتغير حساسية الجراثيم لها من وقت الى اخر ومن مكان الى اخر , على أي حال ما زالت السلفنمايدات فعالة ضد Strep. pyogenes ,H. ducreyi , H. influenza , V. cholera , Calymmatobacterium granulomatis وبعض المكورات العنقودية ومكورات السيلان Gonococci ومكورات التهاب السحايا Meningococci والمكورات الرئوية والاشيريشيا القولونية و Actinomyces، Chlamydiae ، Shigella ، Toxoplasma، Nocardia

آلية عمل السلفنميدات

ان العديد من البكتريا تصنع حاجاتها من حامض الفوليك من حامض بارامينوبنزوك (PABA) ، ان السلفنميدات تثبط تنافسياً اتحاد PABA مع البتردين Pteridine لتكوين حامض Dihdropteroic acid الذي يقترن مع حامض الكلوتاميك لانتاج dihydrofolic acid . حيث ان اضافة كميات صغيرة من PABA يضادد عمل السلفنميدات كما ان السلفنميدات لاتؤثر في الجراثيم التي تأخذ حامض الفوليك من البيئة ولا تعتمد على تصنيعه ، فضلاً عن ذلك فأن السلفنميدات غير فعالة في حالات الالتهابات القيحية حيث يحتوي القيح على بيورينات وبايراميدنيات تقلل احتياج البكتريا لحامض الفوليك كما ان القيح غني بمادة PABA .

المقاومة للسلفناميدات :اغلب البكتريا لها القدرة على تطوير مقاومة للسلفنميدات خصوصاً مكورات السيلان والمكورات الرئوية والمكورات العنقودية والاشيريشيا القولونية والشيكلا والمكورات السبحية وغالباً ما تكون المقاومة ناجمة من طفرات وراثية مقاومة يتنج عنها زيادة انتاج PABA او قلة ألفة انزيمات تصنع حامض الفوليك للسلفنميدات او تنهج البكتريا نهجاً ايضاً جديداً لتصنيع حامض الفوليك .

الحركية الدوائية :

السلفنميدات تمتص سريعاً وتقريباً بشكل كامل من الجهاز الهضمي وتختلف فيما بينها في نسبة ارتباطها ببروتينات البلازما من 10-95% وكلما زاد ارتباط الدواء بالبروتينات كلما طالت فترة فعله . تنتشر السلفنميدات بشكل واسع في الجسم . السلفاديازين يعطي تركيز في السائل المخي الشوكي مقارب لتركيزه في البلازما كما انه يعبر المشيمة بشكل حر .

ان الايض الرئيسي للسلفنميدات هو بواسطة الاستلة Acetylation في ذرة النايتروجين 4 بالانزيمات غير المايكروسومية ويحصل الايض بشكل رئسي في الكبد ،غالباً ما تكون المؤيضات المؤستله غير فعالة ولكنها قد تحدث اعراضاً جانبية وغالباً ما تكون اقل ذوبانية في البول الحامضي من السلفنميدات الاصلية وربما تترسب في البول وتعمل البول البلوري crystalluria ، المؤيضات المؤستلة قد تتراكم في الدم مع الدواء الاصلي في مرضى الفشل الكلوي مما يزيد من سميتها . السلفنميدات تطرح بشكل رئيسي عن طريق الكلي بالترشيح الكبيبي وقد يحدث لها افراز واعادة امتصاص نبيبي حيث ان الدواء الاكثر ذوبانية في الدهون يعاد امتصاصه بشكل اكبر في النبيبات لذا يكون اطول فعلاً .

السلفاديازين sulfadiazine

يعد مثالاً نموذجياً للسلفنميدات يمتص بسرعة بعد الاعطاء الفمي ويطرح سريعاً في البول . يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 50% وتحصل استلة لـ20-40% من الجرعة .المؤيضات المؤستلة اقل ذوباناً في البول وقد تحدث البول البلوري . الدواء ينتشر بشكل جيد في الجسم ويعطي تركيز علاجي في السائل المخي الشوكي . الجرعة 0,5 غم الى 2 غم ثلاث مرات يومياً الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 0,5 غم من الدواء .

السلفاميثوكسازول sulfamethoxazol

يمتص بشكل ابطأ عند اعطائه عن طريق الفم كما ان طرحه في البول ابطأ وله فترة فعل متوسطة , عمر النصف له في البالغين 10 ساعات . وهو المركب المفضل للاعطاء مع الترايميثوبريم لان اعمار النصف لهما متقاربة , نسبة كبيرة من الدواء تؤيض بالاستلة ، والمؤيضات المؤستلة غير ذائبة نسبياً وقد تحدث البول البلوري . الجرعة 1 غرام مرتين يومياً لمدة يومين ثم 0,5 غرام مرتين يومياً . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 0,5 غم من الدواء .

سلفاميثوكسازول

sulfamoxole السلفاموكزول

وله من الصفات ما يشابه السلفاميثوكسازول ويستخدم عندما يكون المطلوب استخدام السلفانميدات بمفردها كما في التهابات الجهاز التنفسي البولي ، الجرعه 1 غرام مرتين يوميا في اليوم الاول ثم 0,5 غرام مرتين يومياً , الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 0,5 غم من الدواء .

سلفاموكزول

sulfadoxine , sulfamethopyazine السلفادوكسين والسلفاميثوبايرازين

وهما دوائين طويلي المفعول فعلهما اكثر من اسبوع بسبب سعة ارتباطهم ببروتينات البلازما والطرح الكلوي البطيء عمر النصف لهما 5-9 ايام . يستخدمان مع البايريميثامين pyrimethamine في علاج الملاريا خصوصاً المقاومة للكلوكوين وفي علاج الالتهاب الرئوي الذي يسببه Pneumocystic carinii في مرضى نقص المناعة المكتسب ، وفي علاج التوكسوبلازما . وبسبب ما يحدثانه من تفاعلات جلدية واسعة يفضل عدم استخدامها لاغراض وقائية كما وبسبب قلة تركيزهما الحر في البلازما , يفضل عدم استخدامهما للاصابات الجرثومية الشديدة والحادة .

السلفادوكسين

sulfacetamide sod. السلفاسيتمايد

وهو مركب ذائب يعطي عند ذوبانه محلول متعادل قليل التخريش للعين اذا استخدم بتركيز حتى 30% لذا فانه يستخدم موضعياً لاصابات العين الجرثومية الناجمة عن الكلاميديا والجراثيم الحساسة للسلفنميدات . يحضر الدواء على شكل قطرة عين بتركيز 20 و 30% ومرهم عين بتركيز 6% .

سلفاسيتمايد

السلفاسلازين sulfasalazine

ويستخدم في التهاب القولون التقرحي وقد تم التطرق اليه في فصل الجهاز الهضمي

سلفاديازين الفضة silver sulfadiazine

تستخدم موضعياً على شكل 10% رهام (كريم) وهي فعالة ضد عدد كبير من البكتريا وبعض الفطريات وحتى بعض البكتريا المقاومة للسلفنميدات مثل pseudomonas , وتعد واحد من الادوية الاكثر فعالية في منع التهابات الحروق والقرح المزمنة ، ربما تحصل حكة جلدية في اماكن التطبيق للدواء .

سلفاديازين الفضة

الاستخدامات السريرية

من النادر ان تستخدم السلفنميدات اليوم بمفردها (غير مقترنة مع الترايميثوبريم او البايريميثامين) ويكاد ان يكون استخدامها مقتصراً على علاج التهاب الجهاز البولي والتهابات اللثة والبلعوم بجراثيم المكورات السبحية ، اما استخدامها مع الترايميثوبريم فستناقش عند التحدث عن دواء الترايميثوبريم .

الاعراض الجانبية : قد تحدث السلفنميدات

- الغثيان والقيء والام المعدة
- قد تحدث البول البلوري نتيجة ترسب مؤيضاتها في النبيبات الكلوية، والشري urticaria وارتفاع الحرارة , وآلام المفاصل .
- قد تحدث التهاب الكبد في 0,1% من المرضى .
- المستحضرات الموضعية قد تحدث حكة وتهيج وهرش جلدي .
- قد تحدث تحلل الدم في المرضى الذين لديهم نقص في G6PD .

- ربما تحدث اليرقان في الرضع نتيجة ازاحتها البلروبين من بروتينات البلازما .

الترايميثوبريم Trimethopim

الترايميثوبريم يثبط بشكل انتقائي انزيم dihydrofolate reductase وبهذا يغلق تصنيع حامض الفوليك . أي ان هذا الدواء والسلفنميدات يعملان بشكل تآزري على اثباط مراحل مختلفة في تصنيع حامض الفوليك، يفضل خلط هذا الدواء مع السلفاميثاكزازول لان لهما عمري نصف متقاربين وغالباً بنسبة سلفاميثاكزازول: ترايميثوبريم 1:5 ، ذلك لان الترايميثوبريم اوسع انتشاراً وله توافر حيوي اكثر من السلفنميدات حيث انه يعبر بيسر حاجز الدم - الدماغ ، وكذلك حاجز الدم - المشيمة ، كما ان الترايميثوبريم اسرع امتصاصاً وارتباطه ببروتينات البلازما 40% و السلفاميثوكسازول 65% . عموماً ان الترايميثوبريم يؤيض جزئياً في الكبد ويطرح في البول .

NH_2 N H_2N N O O O

ترايميثوبريم

الترايميثوبريم عندما يمزج مع السلفنميدات فأن طيف فعاليتهما اوسع من طيف فعالية أي منهم ، حيث تصبح العديد من الجراثيم غير الحاسة للسلفنميدات حاسة لمزيج السلفنميدات مع الترايميثوبريم مثل Salmonella typhi , Enterbacter , Klebsiella , Serratia , Pneumocystic carinii , Yersinia enterocolitica والعديد من الجراثيم والعتر الجرثومية المقاومة للسلفنميدات عند استخدامها بمفردها مثل المكورات العنقودية الذهبية والمكورات السبحية القيحية والشيكلا والاشيريشيا القولونية. وقد تحصل المقاومة لخليط السلفنميدات والترايميثوبريم عن طريق الطفرات المنقولة بالبلازميد ولكن عموما المقاومة للخليط اقل من المقاومة التي تحصل للسلفنميدات والترايثيوبريم كل على حده

الاستخدامات :

1-التهابات المسالك البولية : تستجيب معظم اصابات الجهاز البولي الجرثومية الحادة بسرعة لخليط السلفانميدات والترايميثوبريم وينصح بفترة علاجية 3-10 ايام لعلاج التهابات المسالك البولية العليا والدنيا كما ان هذا الخليط يستخدم في علاج الالتهابات الجرثومية الحادة والمزمنة للبروستات .

2-التهابات المسالك التنفسية : ان التهابات المسالك التنفسية العليا والدنيا المتسببة بالبكتريا والمتضمنة التهابات القصبات والجيوب الانفية والاذن الوسطى خصوصاً المتسببة بالمكورات الموجبة لصبغة كرام او H.influenza تستجيب بشكل جيد لهذا الخليط .

3-حمى التايفوئيد : ان خليط السلفنميدات والترايميثوبريم يعد بديلاً جيداً للكلورمفنيكول والسبروفلوكساسين في علاج حمى التايفوئيد ومن الممكن ان يكون الخط الاول في المرضى الذين لا يتحملون الكلورمفنيكول والكوينولونات . وغالباً يعطى حبتين يومياً لمدة اسبوعين .

4-الاسهال البكتيري والدزنتري : ان هذا الخليط فعال ضد العديد من مسببات الاسهال ومنها Campylobacter , الاشيريشيا القولونية , Y.entercolitica , Shigella .

5-كما يستخدم خليط السلفنميدات والترايميثوبريم في علاج القرح الجنسيه اللينه و granuloma inguinale و Pneumocystis carinii . فيما يستخدم الترايميثوبريم بمفردة في علاج التهابات المسالك البولية والتهابات البروستات .

الاعراض الجانبية

- الغثيان والقيء , التهاب الفم , الصداع , الطفح الجلدي غالباً ما تكون اشيع الاعراض الجانبية .

- كما قد يحصل فقر دم نقص الفوليت , وقد ترتفع اليوريا في الدم في مرضى عدم الكفاية الكلوية , ان تأثير الدواء على نخاع العظم اكثر وضوحاً في الشيوخ .

المستحضرات : يحضر الدواء على شكل حبوب فيها 80:400ملغم , او 160:800 ملغم , او 20:100 ملغم للاطفال ، كما حضرت على شكل معلق فيه 40:200 ملغم من السلفاميثاكسازول : الترايميثوبريم .

كما حضرت حبوب من السلفاديازين والترايميثوبريم فيها 90:410 ملغم او 180:820 ملغم من السلفاديازين والترايميثوبريم على التوالي .

التتراسايكلينات Tetracyclines

التتراسايكلينات مجموعة من المضادات الحيوية تحوي على نواة من اربع حلقات , جميع التتراسايكلينات يتم الحصول عليها من Actinomycetes التي تنمو في التربة . كان الكلورتتراسايكلين أول أفراد هذه المجموعة عزل عام 1948 . تختلف افراد هذه المجموعة في انهم ثابتين في العصارة المعوية وبالامكان اعطائهم فمياً كما ان لهم طيف واسع ضد الكثير من الجراثيم . كل التتراسايكلينات صلبة مرة الطعم قليلة الذوبان في الماء ولكن هايدروكلوريداتها اكثر ذوباناً في الماء . ومن الممكن تقسيمهم الى ثلاث مجاميع :

المجموعة الاولى : التتراسايكلين , الكلورتتراسايكلين والاوكسي تتراكساليكلين .

المجموعة الثانية : ديموكلوسايكلين , ميثاسايكلين , لايميسايكلين .

المجموعة الثالثة : دوكسي سايكلين , ماينوسايكلين .

التتراسايكلينات تعد مثبطه للنمو , تثبط صنع البروتين في الجرثومة من خلال ارتباطها بـ 30اس رايبوزوم 30S riposom حيث يتداخل مع اتصال aminoacyl-tRNA بمعقد mRNA-ribasome مما يؤدي الى عدم نمو السلسلة البستيدية . يدخل التتراسايكلين داخل الجرثومة بالنقل الفعال ، وفي الجراثيم السالبة لصبغة كرام تدخل التتراسايكلينات عن طريق قنوات جدار الخلية porin channels , كما ان التتراسايكلينات الاكثر ذوباناً في الدهون مثل الدوكسي سايكلين والماينوسايكلين تدخل ايضاً بالنقل المفعل passive diffusion . ان البروتين الجداري المسؤول عن ادخال التتراسايكلينات في الخلايا الجرثومية غير موجود في خلايا اللبائن وربما تعود لذلك السمية الانتقائية للتتراسايكلينات .

فعالية التتراسايكلينات واستخداماتها : التتراسايكلينات واسعة الطيف فعالة ضد مدى واسع من الجراثيم ومنها :

- المكورات : كل المكورات الموجبة والسالبة لصبغة كرام حساسة للتتراسايكلينات ولكن يبدو ان العديد من عتر المكورات السبحية والقيحية والمكورات العنقودية والمكورات المعوية enterococci اصبحت مقاومة للتتراسايكلينات ، كما بدأت تتناقص حساسية المكورات السبحية الرئوية للتتراسايكلينات فيما لا يزال الماينوسايكلين فعالا ضد نايسيريا السيلان N.gonorrhoeae ونايسييريا التهاب السحايا N.meningitidis .

- العصيات السالبة لصبغة كرام الحساسة للتتراسايكلينات تضم V.cholera , Calymmatobacterium granulomatis , H. ducreyi , Campylobacter , Y. entercolitica , Y. pestis , F.tularnesisi , Pasturella multocida , H.pylori , Brucella والعديد من الجراثيم اللاهوائية وبعض سلالات H. influenza اما العائلة المعوية

enterobacteriaceae و pseudomonas فتعد الان مقاومة للتتراسايكلينات ، كما ان عصيات السل مقاومة للتتراسايكلينات ايضا.

- العصيات الموجبة لصبغة كرام مثل Listeria , Clostridia , Corynebacteria , ،Propionibactrium , B. anthracis
- اللولبيات اوالحلزونيات Spirochestes مثل T. pallidum و Borrelia تعد حساسة للتتراسايكلينات.
- الركتسيا والكلاميديا حساسة للتتراسايكلينات ايضا .
- تعد المايكوبلازما والفطر الشعي actinomyces حساسة بشكل معتدل .
- E. histolytica و Plasmodia ايضا يتثبط نموها بالتراكيز العالية للتتراسايكلينات .

تستخدم التراسايكلينات في علاج العديد من الاصابات الجرثومية

- الامراض الجنسية venereal diseases ، Lymphogranuloma venereum ، Granuloma inguinale
- الالتهاب الرئوي اللانمطي atypical pneumonia .
- Psittacosis ، الكوليرا ، البروسيلا ، الطاعون ، الحمى الراجعة relaspsing fever المتسببة بـ Borrelia recurrentis ، الاصابة بالركتسيا مثل التيفوس typhus ، rocky mountain spotted fever ، حمى كيو Q fever

جدول رقم 49: بعض معايير الحركيه الدوائيه للتتراسايكلينات

الدواء	طرق الحقن	عمر النصف(ساعة)	الارتباط ببروتينات البلازما%
تتراسايكلين	الفم والوريد	8	60-25
كلورتتراسايكلين	الفم والوريد	6	70-40
اوكسي تتراسايكلين	الفم والوريد	9	35-20
ديمكلوسايكلين	الفم	12	90-40
ميثا سايكلين	الفم	13	90-75
دوكسي سايكلين	الفم والوريد	18	90-25
ماينوسايكلين	الفم والوريد	16	75-70

الحركية الدوائية :

التتراسايكلينات تمتص بشكل جزئي من المعدة والامعاء . الغذاء يعطل امتصاص جميع التتراسايكلينات ماعدا الدوكسي سايكلين والماينوسايكلين اللذان يزداد امتصاصهم مع الغذاء . التتراسايكلينات ترتبط مع الكالسيوم والمغنسيوم ومعادن اخرى لذلك لا ينبغي تعاطيها مع الاغذية التي تحوي مناسيب عالية من هذه المعادن ولا مع مضادات الحموضة الحاوية على المغنسيوم والالمنيوم . التتراساكلينات تتوزع في اغلب انسجة وسوائل الجسم

وتصل بتراكيز تتفاوت حسب الذوبانية في الدهون للدواء المستخدم . ان الدوكسي سايكلين والماينوسايكلين أكثرها ذوبانا في الدهون . التتراسايكلينات تعبر أغشية الدماغ وتعبر المشيمة وتعطي ذروة تركيزها في البلازما بعد ساعتين من الاعطاء عن طريق الفم . يصل تركيزها في السائل المخي الشوكي الى ربع تركيزها في الدم . تتفاوت التتراسايكلينات في نسب ارتباطها بالبروتين البلازمي واعمار النصف (جدول رقم 49) .

تتأيض التتراسايكلينات في الكبد وتتجمع في الصفراء وربما يصل تركيزها في الصفراء خمسة اضعاف تركيزها في البلازما . الدوكسي سايكلين والماينوسايكلين والكلورتتراسايكلين تطرح في البراز بشكل رئيسي وبقية التتراسايكلينات تطرح في البول بشكل رئيسي بواسطة الترشيح الكبيبي .

تتراسايكلين كلورتتراسايكلين اوكسي تتراسايكلين

ديمكلوسايكلين ميثا سايكلين دوكسي سايكلين ماينوسايكلين

المستحضرات :

تحضر التتراسايكلينات على عدة اشكال صيدلانية الاوكس تتراسايكلين يحضر على شكل كبسول 500 ملغم و250 ملغم وفيالات 10 مل تحوي 50 ملغم / مل ومرهم جلدي 3 % ومرهم عين ومرهم اذن 1% التتراسايكلين محضر على شكل كبسول 250 و 500 ملغم ومرهم جلدي 3% ومرهم عين واذن 1 % . الديمكلوسايكلين محضر على شكل كبسول وحبوب 150 و 300 ملغم ، الدوكسي سايكلين محضر على شكل كبسول 100 ملغم والماينوسايكلين محضر على شكل كبسول 50 و 100 ملغم . الاستخدام الاشيع لهذه المجموعة هو الاعطاء الفمي حيث يجب ان يؤخذ الدواء نصف ساعة قبل او ساعتين بعد الطعام. التتراسايكلينات لا تعطى عن طريق العضل لان حقنها مؤلما كما ان الامتصاص ضعيفا .ولكن قد تعطى عن طريق الحقن الوريدي البطئ في بعض الحالات الشديدة ومن النادر استخدامها الان عن طريق الوريد .

الاعراض الجانبية :

- التأثيرات المخرشة : التتراسايكلينات تحدث ألم معدي وغثيان وقئ واسهال نتيجة التأثيرات االمخرشة . وقد سجلت حالات تقرح المرئ ايضا نتيجة تحرر الدواء في المرئ خلال البلع خصوصا الدوكسي سايكلين . الحقن العضلي مؤلم جدا ، وقد يحدث التهاب وريدي عند الحقن الوريدي خصوصا المتكرر .

- التأثيرات على الكبد : تحدث التتراسايكلينات ارتشاح دهني ويرقان في الكبد ويعد الاوكسي تتراسايكلين والتتراسايكلين الاقل تأثيرا بهذا الصدد . التتراسايكلينات قد تحدث تنخر كبدي في الحوامل .

- التأثيرات على الكلى : وتكون واضحة فقط عندما تكون هناك امراض كلوية ، كل التتراسايكلينات ماعدا الدوكسي سايكلين تتجمع عند وجود خلل كلوي ، وربما تحدث العجز الكلوي .

- الحساسية للضوء : ان التفاعلات جلدية وحرقة شمس sun burn في الاجزاء المعرضة من الجسم قد سجلت مع تعاطي التتراسايكلينات وكانت اكثر حدوثا مع الديمكلوسايكلين والدوكسي سايكلين .

- العظام والاسنان : التتراسايكلينات ترتبط بالكالسيوم وانها قد تترسب مع الكالسيوم في العظام والاسنان الناشئة لذا ينبغي عدم اعطائها للحوامل والرضع والاطفال حيث انها قد تعيق نمو العظام فضلا عن التلون الاصفر للاسنان .

- التتراسايكلينات تحدث توازن نايتروجيني سالب وقد ترفع يوريا الدم كما لوحظ انها تزيد الضغط داخل القحف في الرضع . ولوحظ ان الديميكلوسايكلين يضادد الهرمون المانع للابالة (ADH) وربما يؤدي الى حصول البوال التفه diabetes insipidus ، كما لوحظ ان المانيوسايكلين يحدث ترنح ودوار نتيجة تأثيره على العصب الدهليزي vestibular .

- ان التتراسايكلينات غالبا لا تمتص بشكل كامل وربما تثبط فلورا الامعاء وتحدث الاسهال كما انها تؤدي الى نمو الجراثيم المرضية المقاومة لها مؤدية الى فرط الخمج superinfection .

الماكروليدات macrolides و اللنكوسمايد lincosamides

الماكروليدات مضادات الحيوية تحوي على حلقة لاكتون كبيرة مرتبطة بالسكر . الاريثرومايسين استخدم منذ الخمسينات ثم تم تحضير أدوية أاخرى من هذه المجموعة ومنها روكسيترومايسين roxithromycin وكلرثرمايسين clarithromycin وازثرومايسين azithromycin .

- الاريثرومايسين erythromycin

لقد تم عزله من فطر streptomyces erythreus عام 1952 , ذائب قليلاً في الماء ومحلوله يبقى ثابتاً عند حفظه في التبريد .

الية العمل : الاريثرومايسين موقف لنمو البكتريا في التراكيز الواطئة وقاتل في التراكيز العلية كما ان فعاليته القاتلة او الموقفة للنمو تعتمد على نوع البكتريا ومعدل تكاثرها . يدخل الارثيرومايسين الى البكتريا بعملة النقل . الفعال . كما انه اكثر فعالية في الوسط القاعدي لان قدرته على الاختراق اكثر عند ارتفاع الاس الحامضي . يعمل الاريثيرومايسين من خلال اثباطه تصنيع البروتين في الجراثيم حيث انه يرتبط بـ50اس رابوزوم 50Sribosome بمنع انتقال السلسلة الببتيدية من الجانب Aالى الجانب B في الرايبوسومات حيث بعد ان تتكون الاصرة الببتدية بين الحامض النووي الجديد وسلسلة الببتايد القديمة في الجانب A فأن سلسلة الببتايد تنتقل الى الجانب P لتجعل الجانب A جاهزاً للـaminoacyl Trna الجديد . وان ذلك يمنع بالارثيرومانسين وستفشل عملية قراءة الشفرات التالية على mRNA .

الفعالية المضادة للبكتريا : يعد الاريثرمايسين من المضادات الحيوية ضيقة الطيف فأنه فعال ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام والقليل من الجراثيم السالبة لصبغة كرام . ان الارثيرومايسين فعال ضد المكورات السبحية القيمية والمكورات السبحية الرئوية ونايسيريا السيلان والكوستريديا corynibacterium diphtheria و Listeria وكل المكورات العنقودية والمكورات السبحية الحساسة للبنسلين . كما ان campolobacter , Branhamella catarrhalis, Ligionella , Gardnerella vaginalis والمايكوبلازما تعد حساسة للاريثرومايسين . فيما تعد H.influenza , H.ducreyi , B.pertusis , Chlamydia trachomais , Strept.viridans , N.meningitidis والركتسيا معتدلة الحساسية له . اما عائلة البكتريا المعوية و العصيات الاخرى السالبة لصبغة كرام وجراثيم B.frgilis اللاهوائية مقاومة للاريثرومايسين .

قد تطور بعض الجراثيم خصوصاً المكورات مقاومة للاريثروماسيسن الى داخلها او ضخه خارجاً pump it out , كما لوحظ ان بعض الجراثيم تطور انزيمات الاريثروماسين اشيريز او ميثليز methylase وكل هذه الانواع من المقاومة تتم بواسطة الشفرات المنقولة بالبلازميدات . كما قد تغير الجرثومة طبيعة موقع ارتباط الاريثروماسين بالرابوزاومات من خلال حصول طفرات كروموسومية .

الحركة الدوائية :

الرايثروماسين كقاعدة base غير ثابت في الوسط الحامض ويجب حمايته من العصارات الهضمية وحتى عند اعطائه على شكل حبوب مغطاة coated فأن امتصاصه غير كاملاً ويتأثر بالغذائية , لذلك يحضر الاريثروماسين على شكل استرات .

الاريثروماسين يتوزع بشكل واسع في الجسم ويعبر الاغشية المصلية والمشيمية ولكن لا يعبر حاجز الدم الدماغ بتركيز مهم , يصل البروستات بتركيز علاجي , يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 70-80% , يتأيض بشكل جزئي ويطرح في شكل رئيسي الصفراء بشكله فعال . يطرح قليل منه في البول ولا ينبغي تحوير جرعته لدى مرضى عدم الكفاية الكلوية , عمر النصف له 1,5 ساعة لكنه يبقى لفترة اطول في الانسجة .

الاستخدامات : -

- يعد الاريثروماسين بديلاً للبنسلين في الحالات التالية :
- التهاب البلعوم واللوزتين وعموم اصابات في حالات الوقاية مثل الحمى الرئوية rheumatic fever .
- الدفتريا diphtheria : يعطى عدة سبعة ايام في الحالات الحادة او الاشخاص الحاملين carriers للجرثومة . حيث يعطى مع مضادات السموم الدفترية anticoxins .
- الكزاز tetanus يعطى مع مضادات سموم كلوستريديا الكزاز .
- السفلس syphilis والسيلان gonorrhea واستخدامه هنا يقتصر على الحالات التي لا يمكن بها اعطاء البدائل الاخرى مثل التتراسايكلينات .
- كما يعطى الاريثروماسين كدواء الاختبار الاول في الحالات التالية drug of choice .
- الالتهاب الرئوي اللانمطي atypical pneumonia .
- السعال الديكي whooping cough .
- القرح التناسليه اللينه chancroid .
- ويعطى الاريثرماسين كدواء اختيار ثاني second choice في حالات :
- التهاب الامعاء بجراثيم الكمبايلوبكتر .
- الاصابة بجرثومة Chlamydia trachomatis .
- الاصابة بجراثيم المكورات العنقودية المقاومة للبنسلين .

المستحضرات :-

- قاعدة الاريثروماسين erythromycin base محضره على شكل حبوب 250, 333 ملغم ومعلق 125 ملغم / 5 مل .
- اريثرومالسين ستريت erythromycin stearate محضر على شكل حبوب وكبسول 250 , 500 ملغم ومعلق 100 ملغم / 5 مل وقطرات 100 ملغم / مل للرضع .

- اريثروماسين استوليت استوليت erythromycin estolate محضر على شكل حبوب وكبسول 100, 250و 500 ملغم وشراب 125 و 250 ملغم / 5 مل و قطرات رضع 100 ملغم / مل .

- اريثروماسين اثيل سكسينت erythromycin ethylsuccinate وقد يحضر على شكل شراب 100 ملغم / 5 مل و 100 ملغم / مل قطرات .

- كما يحضر الاريثروماسين على شكل مرهم 30% للاستخدامات الجلدية غير ان معظم المصادر تشير الى ان كفائة المستحضر مشكوك فيها .

الاعراض الجانبية :-

- يحدث الاريثروماسين اعراض معدية معوية تضمن الم بطني خصوصاً الاطفال كما يحدث الاسهال , ان الاريثروماسين يحفز مستقبلات الموتلين motilin receptors لذلك يحدث تقلصات معدية ويسرع افراغ المعدة كما يحفز الحركة المعوية .

- الجرع العالية منه قد تحدث اختلال السمع .

- تفاعلات فرط الحساسية ومنها الطفح الجلدي والحرارة , وقد يحدث التهاب الكبد واليرقان مشابه لالتهاب الكبد الفايروسي او انسداد القنوات الصفراوية وهذا اكثر حدوثاً بعد 1-3 اسابيع من العلاج بالاريثروماسين استوليت (ونادراً مع السكسنيت والستريت) .

- روكسيثرومايسين roxithromycin

هو مضاد حيوي من مجموعة الماكروليدات نصف المصفة ثابت في الوسط الحامض طيف مضاد للجراثيم يشبه الاريتروماسين ولكنه اكثر فعالية ضد Legionella , Gard. Vaginalis , Branhcatarrhalis ولكنه اقل فعالية من الريثروماسين ضد B.pertusis , يمتاز الدواء بسعة انتشاره وقدرته الجيدة للوصول الى الانسجة , عمر النصف له 12 ساعة مما يجعل امكانية استخدامه مرتين يومياً , كما ان تحمله أفضل خصوصاً انه لا يحدث اعراضاً جانبية في الجهاز الهضمية . كما ان الالفته الى السايتوكروم بـ 450 اقل وتداخله مع الادوية اقل من الاريتروماسين لذا فأنه بديل للاريتروماسين لعلاج اصابات الجهاز التنفسي واصابات الانف والاذن والحنجرة واصابات الجلد والانسجة الرخوة واصابات الجهاز التناسلي بكفائة مشابهة للاريثروماسين .

الدواء محضر على شكل حبوب 150 و 300ملغم وشراب 50ملغم/5مل يعطى بجرعة 150-300 ملغم مرتين يومياً قبل الطعام . وللاطفال 2,5 – 5 ملغم / كغم مرتين يومياً .

- كلرثرمايسين clarithromycin

انه طيف فعالية الكلرثروماسين مشابه للاريثروماسين فضلاً من انه اكثر فعالية ضد المكورات الموجبة لصبغة كرام وLegionella , moraxella , Mycoplasma pneumonia و H.pylori غير ان البكتريا التي تطور مقاومة للاريثروماسين فأنها تقاوم الكلرثروماسين ايضاً .

يمتص الدواء بسرعة من الجهاز الهضمي وتوافره الحيوي عند اعطائه عن طريق الفم 50% نتيجة ايض المرور الاول من الكبد , الغذاء يؤخر امتصاص الدواء .

ان الكلرثروماسين يتميز بأن له سعة انتشار اوسع في الجسم عمر النصف البلازمي له 3-6 ساعات في الجرع القليلة و6-9 ساعات في الجرع العالية . يتعرض الى الايض ويعطي مؤيضات فعالة حيث ان ثلث الجرعة تطرح غير متأيضة في البول ولكن لا يلزم اقلال الجرعة في امراض الكبد او امراض الكلية الحقيقية او المتوسطة . يستخدم الكلرثروماسين في علاج الاصابات الجرثومية للجهاز التنفسي العلوية والسفلي , التهاب الجيوب الانفية , الاذن الوسطى , الالتهاب الرئوي اللانمطي , التهاب الجلد بالمكورات السبحية القيحية والمكورات العنقودية .

يستخدم كجزء من العلاج الثلاثي ضد قرح الجهاز الهضمي المصحوبة بجراثيم H.pylori , كما ان الدواء له فعالية عند الاصابة بعصية السل النظيرية M.αvium والجذام leprosy .

الجرعة 250 ملغم مرتين يومين لمدة 7 ايام وفي الحالات الشديدة 500 ملغم مرتين يومياً لغاية 14 يوم . الاعراض الجانبية مشابهة للاريثروماسين ولكن اعراض الجهاز الهضمي اقل وسجلت حالات من التهاب القولون الغشائي الكاذب pseudomembranous , حالات اختلال وظائف الكبد من الممكن اعطائه للحوامل والرضع . بأمان , كما ان تداخله مع الادوية مشابه للاريثروماسين .

- ازثرومايسين azithromycin

وهو من مجموعة المايكروليدات يتميز بأن تحمله افضل وحركيته الدوائية افضل , انه اكثر فعالية من بقية افراد مجموعة الماكروليدات ضد جرثومة H.influenzae ولكنه اقل فعالية ضد المكورات الموجبة لصبغة كرام , كما ان له فعالية ممتازة ضد المايكوبلازما والكلاميديا الرئوية التي تصيب الجهاز التنفسي وكذلك ضد moraxella , Legionella ونايسريا السيلان و chlamydia trachomatis . ان الازثروماسين ثابت في الوسط الحامضي ويمتص بسرعة عند اعطائه فمياً ويتوزع بشكل جيد ويدخل الخلايا ويصل في اغلب الانسجة الى تراكيز اكثر من تراكيزه في البلازما . وان تحرره البطيء من الخلايا يجعل عمر النصف له طويلاً يصل اكثر من 50 ساعة . يطرح بشكل رئيسي غير متأيض في الصفراء و 10 % عن طريق الكلى . ولفعاليته الجيدة وعدم احداثه اعراضاً معدية معوية واستخدامه مرة واحدة يومياً فأن الازثروماسين الان يفصل كخيار اول في علاج Legionnoires pneumonia و Chlamydia trachomatis واصابات المايكوبلازما والكلاميديا الاخرى فضلاً من انه يعطي لالتهابات المسلك التنفسي الكلوي , التهاب التليوم واللوز والجيوب الانفية , والاذن الوسطى والتهاب القصبات والتهابات الجلد والانسجة الرخوة كما يستخدم ضد Mycobarterium avium في مرضى نقص المناعة المكتسب ويستخدم في حمى التايفوئيد والاصابة بالتوكسوبلازما .الدواء محضر على شكل كبسول 250 و 500 ملغم وشراب 250 ملغم / 5 مل . اعراضه الجانبية على الجهاز الهضمي اقل من الارثروماسين في التداخل مع الادوية .

اللكنوسمايد Lincosamides

- كلنداماسين

يثبط الكلنداماسين تصنيع البروتين في الخلية الجرثومية بأرتباطه بـ 50S ridosome وله نفس طيف فعالية الايرثروماسين , انه فعال ضد اغلب المكورات الموجبة لصبغة كرام (بما فيها المنتجة للبنسلينيز) , وكذلك ضد الكمبايلوبلازما . كما انه فعال ضد العديد من الجراثيم اللاهوائية وليس له فعالية ضد العصيات السالبة لصبغة كرام امتصاصه عن طريق الفم جيداً وينتشر الى اغلب الانسجة العضلية والانسجة الرخوة , ولكن لا يصل الدماغ والسائل الشوكي بتركيز علاجي يتراكم في خلايا الدم العدلة / nevdrophi و خلايا البلعمة macrophages يؤيض الدواء بشكل واسع ويطرح مؤيضاته في البول والصفراء .

اعراضه الجانبية تتضمن الاسهال والتهاب القولون الغشائية الكاذب بجراثيم clostridium difficile ويسبب سميته الدواء فقد تحدد استخدامه في اصابات الجراثيم اللاهوائية او الاصابة المختلطة الجراثيم مثل اصابات البطن والحوض والخراج الرئوي وغالباً يعطى مع الامينوكلوكوسيدات او السفالوسبورينات .

الدواء محضر على شكل كبسول 150 و 300 ملغم .

- لنكومايسين Lincomycin

للدواء فعل مضاد للجراثيم مشابه للكلندماسين ولكن اقل منه فعالية واكثر منه احداثاً للاسهال والتهاب القولون . يمتص الدواء عند اعطائه عن طريق الفم ويطرح بشكل رئيسي عن طريق الصفراء , عمر النصف البلازمي له 5 ساعات . الدواء محضر على شكل كبسول 500 ملغم ومستحضر للحقن يحتوي 600 ملغم /2 مل وشراب يحتوي 125 ملغم / 5مل .

الكلورمفنيكول Chloramphenicol

تم الحصول على الكلورمفنيكول من فطر Streptomyces venezuelae عام 1947 بعد ذلك تم تصنيعه كيمياويا . الكلورمفنيكول هو مادة صلبة بلورية صفراء – بيضاء مرة الطعم ثابتة في المحاليل المائية وتتحمل درجات الحرارة العالية ولكن يجب حمايتها من الضوء . الكلورمفنيكول مثبط لنمو البكتريا من خلال اثباط تصنيع البروتين حيث انه يرتبط بـ 50 اس رايبوزوم 50S ribosone ويتداخل مع انتقال السلسلة الببتيدبه المستطيله elongated الى aminoacyl-tRNA الجديد . كما انه يمنع تكون الاواصر الببتيدية بين الاحماض الامينيه المنقوله.

الكلورمفنيكول مضاد حيوي واسع الطيف ضد البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام والركتسيا والكلاميديا والمايكوبلازما ، كما انه فعال ضد معظم الجراثيم اللاهوائية .

ان الكلورمفنيكول يمتص بشكل سريع وكامل من الجهاز الهضمي ولا يتأثر بوجود الغذاء او المعادن في الغذاء، اعطائه حقناً يقتصر على الحالات التي لا يمكن اعطائه بها عن طريق الفم كما في علاج التهاب السحايا او السمدمية septicemia او حينما يعاني المريض من القيء ، عمر النصف 5و1- 5و3 ساعة ، الدواء يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 60% ويتوزع بشكل جيد ويعبر الى الدماغ والسائل المخي الشوكي ويعبر المشيمة الى الجنين ، يؤيض الكلورمفينول في الكبد بواسطة كلوكورونيل ترانسفريز ويطرح سريعا (80-90 % من الجرعة) في البول ، حوالي 5-10 % يطرح كدواء غير متأيض . يكون طرح الدواء عن طريق الترشيح الكبيبي والافراز النبيبي ، كما وصفت طرق أيض أخرى للدواء ربما تكون المؤيضات فيها هي المسؤولة عن السمية في الرضع والاطفال .

طيف الفعالية : الكلورمفنيكول مثبط لنمو الجراثيم لكنه بالتراكيز العالية يعتبر قاتلا للعديد من انواع البكتريا . ان الكلورمفينكول مضاد حيوي واسع الطيف وفعاليته تقترب من فعالية التتراسايكلينات ضد الجراثيم الموجبة والسالبة لصبغة كرام والركتسيا والكلاميديا والمايكوبلازما غير انه اكثر فعالية من التتراسايكلينات ضد السالمونيلا خصوصا سالمونيلا التايفوئيد كما انه اكثر فعالية من التتراسايكلينات ضد H.influenza و B.pertussis و Klebsiell والجراثيم اللاهوائية غير انه اقل فعالية من التتراسايكلينات ضد المكورات الموجبة لصبغة كرام . كما انه غير فعال ضد عصيات السل وجراثيم السيدوموناس pseudomonas .

قد تتطور مقاومة ضد الكلورمفنيكلول ،غالبا عن طريق انتقال البلازميدات التي تشفر لانزيم الاستيل ترانسفريز الذي يثبط الكلورمفنيكول ، حيث ان الاستيل - كلورمفينكول لا يستطيع الارتباط بالرايبوزوم البكتيري . كما اشير الى آليات اخرى منها عدم نفاذية الغشاء البكتيري للكلورمفنيكول وقلة ألفة الرايبوزوم للأرتباط بالكلورمفنيكلول .

كلورمفنيكول

الاستخدامات :

- لا ينصح باعطاء الكلورمفنيكلول في الاصابات التي من الممكن معالجتها بغيره ، ولا ينصح باعطائه لفترة طويلة ، كما لا ينبغي ان تزيد الجرعة اليومية على 2-3 غرام وفترة العلاج على اسبوعين – ثلاث اسابيع ، كما يفضل اجراء فحص مكونات الدم بشكل منتظم لتفادي احداثه اثباطا لوظائف نخاع العظم . ربما بقي استخدامه الكلورمفنيكول يقتصر على علاج حمى التيفوئيد وقد حل السبروفلاكسوسين وسفترايوكسون محله في العلاج

- كما يستخدم الكلورمفينكول في علاج التهاب السحايا بجرثومة H.influenza حيث يعطى بجرعة 50-75 ملغم/كغم / يوم لمدة اسبوعين .

- علاج الاخماج بالجراثيم اللاهوائية مثل B. fragilis وغيرها .

- يستخدم بديلا عن التتراسايكلينات لعلاج البروسيلا وبديلا عن البنسلين في علاج التهاب السحايا بالمكورات في المرضى الحساسين للبنسلين .

- كما يستخدم موضعيا في علاج التهابات ملتحمة العين والتهابات الأذن الخارجية .

المستحضرات : الطريق الشائع لاستخدام الكلورمفنيكول هو عن طريق الفم ويحضر على شكل كبسول 250 و 500 ملغم وفيالات 250 و 500 و 1000 ملغم ومعلق للاستخدام الفمي يحوي 125 ملغم / 5 مل ومرهم عين 1% وقطرة عين 5و0% و قطرة اذن 5 % .

الاعراض الجانبية :

- اثباط وظيفة نخاع العظم : يسبب فقر الدم اللاتكويني وقلة كريات الدم البيض غير الحبيبية وقلة الصفائح الدموية وانخفاض العدد الاجمالي لكريات الدم البيضاء وان هذا التأثير ناجم من سمية الدواء على الخلايا المولدة لكريات الدم البيض والحمر والصفائح الدموية في نخاع العظم .

- تفاعلات الحساسية : يسبب الكلورمفنيكول الطفح الجلدي والحمى .

- التأثيرات المخرشة : يسبب الكلورمفنيكول الغثيان والقيء والاسهال، والألم عند الحقن ونمو أخماج الجراثيم الانتهازية نتيجة اثباط الدواء للفلورا الطبيعيه .

- متلازمة الرضيع الرمادي : تحصل عندما تعطى جرعة عالية مقاربة لـ100 ملغم / كغم للرضيع خصوصا رضيع الولادة المبكرة فان الرضيع يتوقف عن الرضاعة ويحصل القيء وتوسع البطن واضطراب التنفس وازرقاق رمادي ربما يعقبه وهط قلبي وعائي ويرتفع حامض اللاكتيك في الدم . ان الحال تحصل بسبب عدم قدرة الرضع على ايض وطرح الكلورمفنيكول ، كما ان الكلورمفنيكول بالتراكيز العاليه يغلق نظام النقل الالكتروني في الكبد والعضل القلبي والعضل الهيكلي مؤديا الى حصول اعراض المتلازمة . لذا يجب تحاشي الدواء في الرضع واذا ماعطي الدواء لهم فيجب ان لا تزيد الجرعة عن 25 ملغم / كغم / يوم .

البولي ببتيدات polypeptides

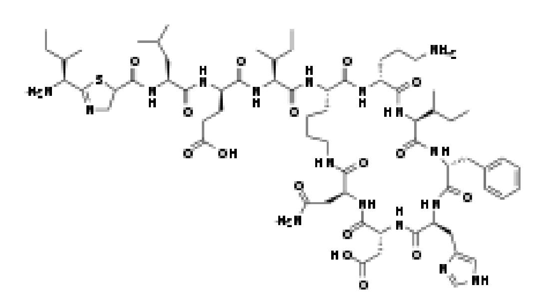
باستراسين Bacitracin

الباستراسين هو خليط من البولي ببتيدات تنتج بواسطة Bacillus subtilis الباستراسين يقتل الجراثيم بعمله على جدار الخلية الجرثومية من خلال ارتباطه بناقل lipid pyrophosphate الذي ينقل طلائع precursors جدار الخلية لبناء جدار الخلية الجرثومية النامية . ان الباستراسين يثبط dephosphorylation لهذا الناقل الدهني وان هذه الخطوة هي التي تحدد قدرة الجزئية الناقلة على قبول مكونات الجدار ونقلها .

الباستراسين يقتل المكورات الموجبة لصبغة كرام بضمنها المكورات العنقودية الذهبية والمكورات السبحية والقليل من الجراثيم السالبة لصبغة كرام وجرثومة Clostridium difficile اللاهوائية .

الباستراسين يستخدم غالباً استخداماً موضعياً , كان سابقاً يحقن عضلياً لكن السمية التي تصاحب اعطائه جهازياً قد حدت من هذا الاستخدام . وهو لا يمتص من الجهاز الهضمي عند اعطائه فمياً .

الباستراسين فعال جداً ضد المكورات العنقودية و بعض المكورات السبحية و Clostridium difficile . ان فعاليته الجيدة ضد المكورات السبحية مجموعة أ group A streptococci جعلته يستخدم مختبرياً للتفريق بين المكورات السبحية مجموعة أ عن غيرها من المكورات السبحية الاخرى . الباستراسين من الممكن تحمله بسهولة عند التطبيق الموضعي وقد يستخدم على شكل خليط مع البولي مكسين – ب والنيومايسين على شكل مراهم ورهامات (كريمات) ورذاذات . وهذا الخليط فعال ضد مدى واسع من الجراثيم المسببة للالتهابات الجلدية . وبسبب سميته على الكلية فأن الباستراسين لا يستخدم جهازياً .



باستراسين

البولي مكسين

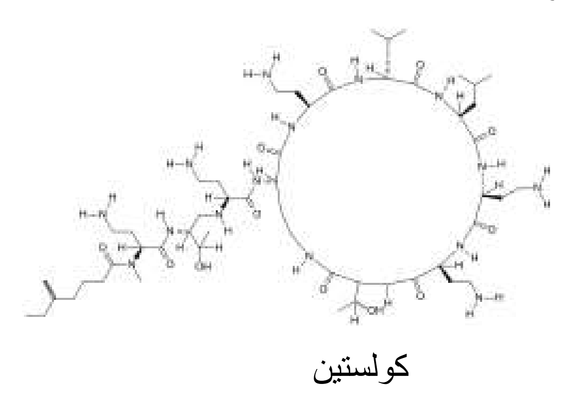
البولي مكسينات هي مجموعة من المضادات الحيوية تنتج بواسطة Bacillus polymyxa وهي ببتيدات متعدده تتداخل مع الدهون الفسفورية للغشاء الجرثومي وتؤدي الى اختلال وظائف الغشاء خصوصاً النفاذية الاختيارية . انها فعالة ضد الجراثيم السالبة لصبغة كرام وجراثيم P. aeruginosa .

بولي مكسين ب لايمتص من الجهاز الهضمي , كما ان حقنه عضلياً يؤدي الى تجمعه في الكبد والكلية ، ويطرح بالترشيح الكبيبي وان ارتباطه بالانسجة يؤدي الى بطئ طرحه وتجمعه الذي يؤدي الى زيادة سميته .

لايستخدم البولي مكسين جهازياً لسميته العالية ووجود ادوية بديلة كثيرة ويقتصر استخدامه على الاستخدام الموضعي . يستخدم مع النيوماسين لارواء المثانة لمنع الالتهابات المصاحبة لاستخدام قسطرة المثانة , وقد يستخدم موضعياً لعلاج التهاب الاذن الوسطى بجراثيم P. aeruginosa وان هذه الاستخدامات غير شائعة . البولي مكسين يسبب تلف كلوي عند اعطائه جهازياً كما انه قد يسبب سمية عصبية neurotoxicity تتسم بالتنمل والخدر واضطرابات الرؤية والترنح والدوار والضعف , كما انه يسبب توقف التنفس في المرضى الذين تعاطوا المخدرات والمرخيات العضلية خلال التخدير او اولئك الذين يعانون من الوهن العضلي myasthenia gravis .

الكولستين Colistin

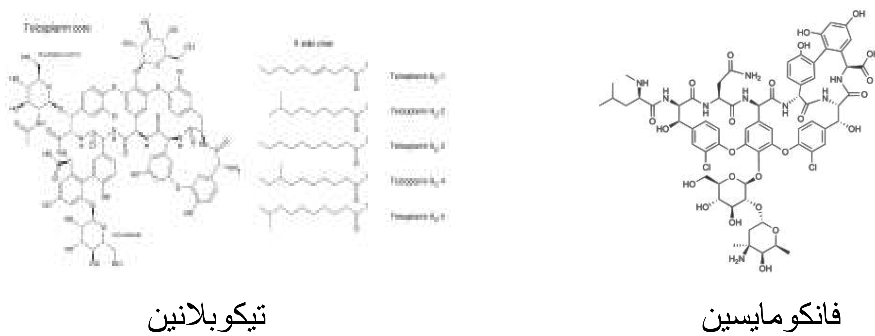
وهو من مجموعة البولي ببتايدات ايضاً ومن النادر استخدامه الان بسبب سميته العالية ولوجود ادوية بديلة افضل منه فعاليه واقل سمية واعراض جانبية حيث انه يسبب تلفاً كلوياً .



كولستين

الكلايكوببتايدات Glycopeptides

وتضم هذه المجموعة فانكومايسين vancomycin وتيكوبلانين teicoplaninn وهما كلايكوببتايدات ثلاثية الحلقة تنتج من قبل الفطريات حيث ينتج الفانكومايسين من فطر Streptomyces orintalis اما تيكلوبلانين فينتج من الفطر Actinomyces teichomycetius .



تيكوبلانين　　　　فانكومايسين

ان الكلايكوببتايدات تثبط تصنيع غشاء الخلية الجرثومية حيث ترتبط بمجموعة الكاربوكسيل الطرفية في النهاية D-alanyl-D-alanine للببتايدات المرتبطة بوحدات الكلايكان للغشاء الخلوي N-acetyl

gulcosamine و N-acetyl muramic acid وتمنع بلمرة الببتيدوكلايكانات بواسطة peptidoglycan synthase , ان فعلهما قاتل للجراثيم حيث يفقد الغشاء الخلوي وظائفه .

تعد الكلايكوببتيدات مضادات جرثومية ضيقة الطيف , فعاتلة ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام تمثل الفانكوماسين والتيكوبلانين جراثيم المكورات العنقودية الذهبية والمكورات السبحية والمكورات المعوية enterococci وكذلك العصيات الموجبة لصبغة كرام من كلوستريديا الكزاز Clostridium tetani , و Cl. perfringens ان الكلايكوببتايدات غير فعالة ضد الجراثيم السالبة لصبغة كرام و عصيات السل و الفطريات. الفنكوماسبين قليل الامتصاص من المسلك الهضمي ويعطي تركيز عالي في البراز عند اعطائه فمياً نتيجة عدم الامتصاص ويستخدم بهذا الطريق لعلاج التهاب الامعاء والقولون بجراثيم المكورات العنقودية والتهاب القولون الغشائي الكاذب pseudomembranous colitis , يعطى الفانكومايسين ذروة التركيز في البلازما بعد 2 ساعة من الحقن الوريدي . يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 55%. عمر النصف في البالغين 5-11 ساعة ومع عدم الكفاية الكلوية يصبح عمرالنصف اطول . غند حقنه وريديا فان الفانكوماسين ينتشر في التجاويف المصلية ويصل الاغشية الدماغية الملتهبة وليس السليمة ومن الممكن استخدامه في علاج التهاب السحايا بالجراثيم الحساسة له . يطرح اغلب الدواء عن طريق الكلى (80-90%) من الجرعة خلال 24 ساعة وكمية قليلة تطرح في الصفراء والبراز بعد الحقن الوريدي .

التيكوبلانين مثل الفانكوماسين لا يمتص عن طريق المسلك الهضمي ويعطي ذروة تركيزه في البلازما بعد ساعتين من حقنه عضلياً . يتوزع الدواء بشكل واسع في الجسم ويرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 90% , عمر النصف 50 ساعة ويطرح عن طريق الكلى .

الاستخدامات السريرية : الفانكومسين والتيكوبلانين يمتلكان فعالية ممتازة ضد المكورات العنقودية والمكورات السبحية ولكن لوجود أدوية أخرى أكثر فعالية وأقل سمية فأنهما يعدان ادوية خط ثان في علاج الاخماج المتسببة بهذه الجراثيم . فعاليتهما ضد المكورات العنقودية اقل من فعالية السفالوسبورينات مثل نافسلين nafcilln وسيفازولين cefazolin . غيرانهما بدأ يبرزان لعلاج الاصابة بالمكورات العنقودية التي اصبحت تمتلك مقاومة خصوصاً تلك التي تقام الميثسلين methicillin – resistant وكذلك في علاج اصابات المكورات الرئوية . كما ان الفانكوماسين فعال في علاج التهاب الامعاء والقولون والتهاب بطانة القلب بالمكورات العنقودية . ان اعطاء الفانكوماسين مع الستربتوماسين او الجنتامايسين يعطي فعلاً تآزرياً ضد المكورات المعوية ويستخدم بكفائة في العلاج والوقاية من التهاب بطانة القلب بالمكورات المعوية enterococci .

يستخدم التيكوبلانين ايضاً في علاج العديد من الاصابات بالجراثيم الموجبة لصبغة كرام مثل التهاب بطانة القلب والتهاب البريتون .

الاعراض الجانبية : يحدث الفانكوماسين سمية على الأذن ربما ينتج عنها الطنين وفقدان سماع الاصوات العالية والطرش . الحقن الوريدي للفانكومايسين ربما يحدث الحمى والقشعريرية والطفح الجلدي وزيادة مستوى الهستامين والاعراض المترتبة على ذلك , كما سجلت حالات سمية كلوية للفانكومايسين .

الكوينولونات Quinolones

هذه المجموعة من المضادات الجرثومية هي مضادات مصنعة كيمياويا . المركبات الاولى من هذه المجموعة فعالة ضد الجراثيم السالبة لصبغة كرام ، غير ان الكوينولونات المفلورة fluorinated تثبط نمو الجراثيم الموجبة لصبغة كرام ايضا. ان اول عضو من هذه المجموعة تم تصنيعه هو حامض النالدكسك Nalidixic acid حيث ادخل الى الاستخدام في بداية الستينات وكان له استخداما محددا يتمثل في علاج التهابات الجهاز البولي ، غير ان فلورة الكوينولونات في الموقع 6 واضافة مجموعة ببرازين في الموقع 7 أدى الى ظهور مجموعة من الكوينولونات المفلورة في الثمانينات تمتاز بفعاليتها القوية وسعة طيفها ضد الجراثيم وبطئ تطور المقاومة لها وسعة انتشارها وخلوها من الاعراض الجانبية .

حامض النالدكسك Nalidixic acid

حامض النالدكسك فعال ضد الاشيرشيا القولونية و Proteus و Kebsiella و Enterobacter و Shigella ولكن ليس له فعالية ضد Pseudomonas ، يقتل حامض النالدكسك الجراثيم من خلال اثباطه انزيم DNA gyrase ، يمتص حامض النالدكسك من الجهاز الهضمي عند اعطائه عن طريق الفم ونسبة ارتباطه ببروتينات البلازما عالية ويؤيض بشكل جزئي في الكبد واحدى مؤيضاته فعالة ، يطرح في البول وعمر النصف البلازمي له تقريبا 8 ساعات ، ان تركيزه العالي في البول (20-50 مرة بقدر تركيزه في البلازما) يعد تركيزاً قاتلا لاغلب مسببات التهابات المجاري البولية الشائعة .

الاعراض الجانبية : ربما يحدث اضطراب معدي معوي وطفح جلدي ، ولكن اغلب الاعراض الجانبية عصبية بطبيعتها مثل الصداع واضطراب الرؤية واحيانا نوبات اختلاج convulsions في الاطفال . الاستخدام الطويل الامد قد يحدث اعراض تشبه اعراض مرض الباركنسون ، عندما يعطى للمرضى اصحاب نقص G6PD قد يحدث لهم تحلل دموي ، ان حامض النالدكسك يجب عدم اعطائه للرضع ، ولا ينبغي اعطاء الدواء مع النايتروفيورانتوين nitrofurantoin عند استخدامه كمطهر للجهاز البولي لاحتمالية حدوث التضاد antagonism بينهما .

يستخدم حامض النالدكسك كمطهر للجهاز البولي خصوصا في الالتهابات المعاودة recurrent ، وقد يستخدم لعلاج حالات الاسهال المحدثة بالاشيريشيا القولونية و Salmone و Shigella وربما يفضل في علاج حالات التهاب الامعاء التي تحدثها Shigella المقاومة للامبسلين .

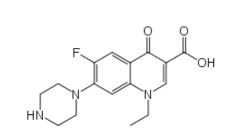
يحضر الدواء على شكل حبوب 5و0 غم وشراب 3و0غم / 5مل ويعطى للبالغين بجرعة 5و0- 1 غرام ثلاث مرات يوميا .

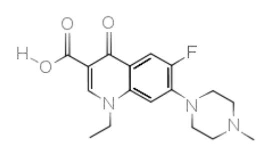
حامض النالدكسك

الكوينولونات المفلورة

لقد تم تطور الكوينولونات بفلورتها (الجيل الاول) بذرة فلور واحدة في الثمانينيات ، وفي التسعينات تم اضافة ذرات واجراء تعويضات لمجاميع كيمياوية لزيادة سعة فعاليتها ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام المكورة والجراثيم اللاهوائية وكذلك لزيادة ثباتها الكيمياوي او اطالة نصف العمر البلازمي وسميت هذه المجموعة (بالجيل الثاني) .

الكوينولونات المفلورة (الجيل الاول)		الكوينولونات المفلورة (الجيل الثاني)	
سبروفلوكساسين	Ciprofloxacin	لوميفلوكساسين	Lomefloxacin
نورفلوكساسين	Norfloxacin	ليفوفلوكساسين	Levofloxacin
اوفلوكساسين	Ofloxacin	سبارفلوكساسين	Sparfloxacin
بفلوكساسين	Pefloxacin	كاتيفلوكساسين	Gatifloxacin
		مكسيفلوكساسين	Mixifloxacin





سبروفلوكساسين نورفلوكساسين اوفلوكساسين بفلوكساسين

لوميفلوكساسين ليفوفلوكساسين سبارفلوكساسين

كاتيفلوكساسين مكسيفلوكساسين

آلية عمل الكوينولونات

الكوينولونات تثبط انزيم DNA gyrase البكتيري الذي يفتح الحامض النووي DNA ثنائي السلسلة ويحدث لف عكسي ثم يعيد غلق reseal النقاط المفتوحة ، ان هذه العملية ضرورية لاستنساخ الـ DNA . ان انزيم DNA gyrase يتكون من وحدتين B و A ، الوحدة A تفتح الحامض النووي والوحدة B تحدث اللف العكسي ثم تقوم الوحدة A باعادة غلق النقاط المفتوحة . الكوينولونات لها ألفة عالية جداً للارتباط بالوحدة A في انزيم DNA gyrase فتتداخل مع فتح واعادة غلق سلاسل الحامض النوويDNA . لقد توفرت أدلة حديثة تشير الى ان الجراثيم الموجبة لصبغة كرام تحوي انزيما آخرا لتأدية هذه المهمة وهو انزيم topoisomerase IV . وان ألفة الكوينولونات لهذا الانزيم ربما تفسر فعالية الكوينولونات ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام . كما ان التأثير القاتل للجراثيم للكوينولونات ربما يحدث نتيجة هضم الحامض النووي بانزيمات exonuclease التي تنتج باشارة من الحامض النووي التالف . ان خلايا اللبائن تحوي على انزيم topoismerase II الذي يقوم بفتح وغلق سلاسل DNA عند الاستنساخ ولهذا الانزيم ألفة قليلة للكوينولونات ، وربما يكون هذا هو سبب قلة سميته الكوينولونات في الانسان .

مقاومة الجراثيم لمجموعة الكوينولونات

بسبب آلية العمل المتفردة لمجموعة الكوينولونات فلم يسجل حصول مقاومة عبر انتقال البلازميدات وان المقاومة التي تحصل لهذه المركبات تتم عبر الطفرات الكروموسومية التي تؤدي الى انتاج DNA gyrase او topoisomerase IV قليل الألفة للكوينولونات او طفرات كروموسومية تقلل نفاذية الجدار البكتيري للكوينولونات حيث سجلت الكثير من حالات مقاومة بكتريا Salmonella و Pseudomonas والمكورات العنقودية ومكورات السيلان للكوينولونات .

السبروفلوكساسين ciprofloxacin

انه من الكوينولونات المفلورة ، الجيل الاول فعال ضد مدى واسع من البكتريا ، البكتريا شديدة الحساسية له تتضمن : E.col , K. pneumonia , Enterobacter , Salmonella typhi ، جراثيم السالمونيلا الاخرى , Shigella , N.gonorrheae , N. meningitidic , H. influenza , H. ducreyi , Campylobacter jejuni , V. cholera , Y. entrocolitica . اما الجراثيم المعتدلة الحساسية له فتشمل P. aeruginosa , Staph. aureus بما فيها المقاومة للمثسلين , Staph. epidermidis , Branhamella catarrhalis ,Legionella , Brucella , Listeria , Bacillus anthrasis , M.tuberculosis . اما الجراثيم غير الحساسة له فتشمل Clostridia , Bacteroides fragilis والمكورات اللاهوائية .

السبروفلوكساسين يمتص سريعا من الجهاز الهضمي غير ان امتصاصه يتأخر بالغذاء كما انه يتعرض لايض المرور الاول ، واسع الانتشار في الجسم ، يصل تركيزه في الرئات ،القشع ،العضل ، العظام ،البروستات وخلايا البلعمة phagocytes اكثر من تركيزه في البلازما ولكن تركيزه في السائل المخي الشوكي قليلا . يطرح بشكل رئيسي في البول بواسطة الترشيح الكبيبي والافراز النبيبي . يصل تركيز الدواء في المثانة والصفراء 10-50 مرة أكثر من تركيزه في البلازما . خصائص الحركية الدوائية للسبروفلوكساسين كما في جدول رقم(50).

استخدامات السبروفلوكساسين: يستخدم السبروفلوكساسين في علاج الكثير من الاصابات ومنها:

- التهابات الجهاز البولي : حيث ان نسبة الشفاء عالية عند استخدام السبروفلوكساسين حتى في الحالات المصاحبة لوجود قسطرة الجهاز البولي او التهاب البروستات .
- السيلان : ان جرعة مفردة 500 ملغم تعد شافية لحالات السيلان .
- القرح التناسليه اللينه : حيث يعد اعطاء السبروفلوكساسين بجرعة 500 ملغم مرتين يوميا لمدة 3 ايام بديلا جيدا لمزيج السلفنميدات والترايميثوبريم .
- الحمى التيفوئيدية : لقد اصبح السبروفلوكساسين الخيار الاول في علاج حمى التايفوئيد بنسبة شفاء جيدة جدا وينصح باعطائه بجرعة 500-750 ملغم مرتين يوميا لمدة 10 ايام او 200 ملغم او عن طريق الحقن بالوريد (200 ملغم) في المرضى الذين لا يستطيعون تعاطيه فميا كما يستخدم بجرعة 750 ملغم مرتين يوميا لمدة 4-8 اسابيع لعلاج الحاملين للبكتريا carrier .

جدول رقم 50: معايير الحركية الدوائية للكوينولونات المفلورة

معايير الحركية الدوائيه		سبروفلوكساسين	نورفلوكساسين	بفلوكساسين	اوفلوكساسين	ليفوفلوكساسين	لومبفلوكساسين	سبارفلوكساسين
التوافر الحيوي عند اعطائه عن طريق الفم		80-60	45-35	100-90	95-85	100	اكثر من %90	90
الارتباط ببروتينات البلازما %		35-20	15	30-20	25	25	10	40
حجم التوزيع لتر/كغم		4-3	2	2	5و1	3و1	7و1-5و2	3و6
نسبة الدواء التي تؤيض		20	25	85	10-5	5	20	60
عمر النصف (ساعة)		5-3	6-4	14-8	8-5	8	9-6	20-15
الجرعة ملغم	عن طريق الفم	250-750×2	400×2	400×2	-200 400×2	500	400	400-200
	عن طريق الوريد	200-100	لا يعطى وريديا	400	200	500	لا يعطى وريديا	لا يعطى وريديا

-الالتهابات التناسلية والتهابات العظام والانسجه الرخوة

-علاج التهابات الجهاز التنفسي ، حيث لا يجب استخدام كدواء اول لتفاوت استجابة المكورات السبحية والرئوية له ،كما ان السبروفلوكساسين فعال في علاج اصابة الجهاز التنفسي بالمايكوبلازما و B. catarrhalis.

-التدرن الرئوي : تستخدم بعض المراكز الطبية السبروفلوكساسين ضمن الخلطة المتعددة الادوية لعلاج حالات التدرن الرئوي خصوصا حالات الاصابة بالعصيات المقاومة .

-السمدية septicaemia بالجراثيم السالبة لصبغة كرام حيث يعطى السبروفلوكساسين مع الامينوكلوكوسيدات او السفالوسبورينات الجيل الثالث .

-التهاب السحايا : يستخدم في علاج التهاب السحايا المتسبب بالجراثيم السالبة لصبغة كرام .

- التهابات ملتحمة العين حيث يستخدم على شكل قطرات 3 ملغم / مل .

المستحضرا ت : يحضر السبروفلوكساسين على شكل حبوب 250 ، 500 ، 750 ملغم ومحلول للحقن الوريدي 200 ملغم /100 مل وقطرات عين 3 ملغم / مل .

الاعراض الجانبية للسبروفلوكساسين: السبروفوكساسين دواء امين ، تحدث الاعراض الجانبية في 10 % تقريبا من المرضى المعالجين به وتكون اعراضا خفيفة ومنها اعراض هضمية مثل الغثيان والقيء وفقدان الشهية كما قد تحدث اعراض عصبية منها الدوار والصداع وعدم الارتياح والقلق والارق وفقدان التركيز ، وقد يحدث الدواء اعراض فرط الحساسية مثل الطفح الجلدي والشري urticaria وتورم الشفاه .

نورفلوكساسين Norfloxacin

ان النورفلوكساسين أقل فعالية من السبروفلوكساسين ضد معظم البكتريا السالبة لصبغة كرام حيث ان التركيز المثبط الادنى (MIC) له اعلى 2-4 مرات من السبروفلوكساسين ضد هذه الجراثيم . ان النورفلوكساسين يصل الى تراكيز ادنى في الانسجة ويتعرض الى الايض جزئيا وتطرح منه نسبة غير متأيضة في البول . يستخدم لعلاج التهابات الجهاز البولي والتناسلي كما انه جيد لعلاج الاسهال البكتيري لان تركيزعالي منه يتواجد في الجهاز الهضمي . النورفلوكساسين لا يفضل في اصابات الجهاز التنفسي او الاصابات الجهازية الاخرى خصوصا التي تسببها المكورات الموجبة لصبغة كرام . يحضر النورفلوكساسين على شكل حبوب 200 ،400 ، 800 ملغم و 3 ملغم / مل قطرات عين .

بفلوكساسين Pefloxacin

هو مشتق مثيلي للنورفلوكساسين ، اكثر ذوبانا في الدهون ويمتص بشكل كامل عن طريق الفم ، يتوزع في الجسم بشكل اوسع ويعبر الى السائل المخي الشوكي بتركيز اكثر من كل الكوينولونات لذلك يفضل في علاج التهاب السحايا ، يتأيض بنسبة عاليه ويكون النورفلوكساسين احدى مؤيضات البفلوكساسين له عمر نصف

بلازمي اطول ويتراكم مع الجرع المتكررة ليصل تركيزه مرتين أعلى من تركيزه في الجرعة المفردة ، يستخدم في العديد من الاصابات البكتيرية الجهازية فضلا عن اصابات الجهاز البولي والهضمي ، يحتاج انقاض جرعته في مرضى عدم الكفاية الكبدية ولا يقتضي ذلك في عدم مرضى الكفاية الكلوية . ان 400 ملغم كجرعة مفردة تعطى نسبة شفاء عالية في اصابات السيلان كما انه بديل جيد عن السبروفلوكساسين في حمى التايفوئيد ، يحضر على شكل حبوب 200 ، 400 ملغم تؤخذ مع الطعام ، وحقن 400 ملغم / 5 مل تؤخذ منه مع 100-250 مل محلول الكلوكوز ولكن ليس محلول الملح الفسلجي حيث انه يترسب بوجود ايونات الكلور .

اوفلوكساسين Ofloxacin

وهو من الكوينولونات متوسطة الفعاليه حيث تقع فعاليته بين السبروفلوكساسين والنورفلوكساسين ضد الجراثيم السالبة لصبغة كرام ولكنه اكثر فعالية من السبروفلوكساسين ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام وله فعالية جيدة ضد الكلاميديا والمايكوبلازما لذا فانه دواء بديل لحالات التهاب المبال وعنق الرحم وذات الرئة المتسببة بجراثيم المايكوبلازما ، كما انه يثبط نمو عصيات السل وبالامكان استخدامه بديلا عن السبروفلوكساسين في الخلطة المتعددة لعلاج السل ، كما انه فعال ضد جراثيم الجذام . ان الاوفلوكساسين ذائب في الدهون نسبيا وتوافره الحيوي بعد الاعطاء الفمي عالي نسبيا ، لا يتأثر امتصاصه بالغذاء ، يطرح بشكل رئيسي غير متأيض في البول ولا يحتاج الى انقاص الجرعة في حالات عدم الكفاية الكلوية . انه ذو فائدة كبيرة في علاج التهاب القصبات المزمن واصابات الجهاز التنفسي الاخرى والانف والاذن والحنجرة ، كما يستخدم لعلاج السيلان بجرعة واحدة (200 ملغم) ، كما انه فعال ايضا في التهابات المبال بغير جراثيم السيلان . الدواء محضر على شكل حبوب 100 ،200 ،400 ملغم و 200 ملغم / 100 مل للحقن الوريدي كما انه محضر كمعلق 50 ملغم / 5 مل .

ليفو فلوكساسين Levofloxacin

وهو نظير للاوفلوكساسين له فعالية اقوى ضد المكورات السبحية الرئوية والجراثيم الموجبة لصبغة كرام الاخرى . الجراثيم اللاهوائية معتدلة الاستجابة له . التوافر الحيوي تقريبا 100 % عند اعطائه فميا او وريديا . يطرح بشكل رئيسي غير متأيضً ، كما انه يستخدم كجرعة مفردة يومياً . يستخدم في علاج التهابات الجهاز التنفسي خصوصا الالتهابات الرئوية والتهابات القصبات والجيوب الانفية والتهابات حويض الكلية والتهابات الجلد والانسجة الرخوة . الدواء محضر على شكل حبوب 500 ملغم و 500 ملغم/ 100 مل للحقن .

لوميفلوكساسين Lomefloxacin

وهو من الكوينولونات الجيل الثاني مساوي في فعاليته للسبروفلوكساسين ولكنه اكثر فعالية ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام والكلاميديا ، وبسبب طول عمر النصف البلازمي وطول بقائه في الانسجة يستخدم

كجرعة واحدة يوميا . يطرح بشكل رئيسي في البول ولا يقتضي انقاص الجرعة في حالات عدم الكفاية الكلوية ، الدواء محضر على شكل حبوب 400 ملغم .

سبارفلوكساسين sparfloxacin

انه من الكوينولونات الجيل الثاني له فعاليته أوسع ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام خصوصا المكورات السبحية الرئوية والمكورات العنقودية والمكورات المعوية والجراثيم اللاهوائية خصوصاً Bactreroides fragills وعصيات السل . يستخدم بشكل رئيسي في علاج الالتهابات الرئوية والتهاب القصبات المزمن والتهاب الجيوب الانفية واصابات الكلاميديا ، يحدث تفاعلات الحساسية للضوء وينصح المرضى الذين يتعاطونه بعدم التعرض للشمس ، لوحظ ان الدواء يحدث استطالة في فترة QTc في 3 % من المرضى ويجب عدم استخدامه للمرضى الذين يتعاطون سيسبرايد Cisapride او مضادات لانظامية القلب من مجموعة 1A او مجموعة III . بسبب طول عمر النصف له فان الدواء يستخدم مرة واحدة يوميا ، الدواء محضر على شكل حبوب 100 ، 200 ، 400 ملغم .

كاتيفلوكساسين Gatifloxacin

وهو من الكوينولونات الجيل الثاني التي لها فعالية جيدة ضد المكورات السبحية الرئوية والعديد من اصابات الرئة المحدثة بالمايكوبلازما والكلاميديا وبعض الجراثيم اللاهوائية . ان ألفته العالية لانزيم topoisomerase IV ربما هي التي أعطته فعلية جيدة ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام . يستخدم لعلاج الالتهابات البكتيرية للجهاز التنفسي العلوي والسفلي وعلاج التهابات الجهاز البولي والسيلان . عمر النصف له 8 ساعات . قد يحدث الدواء تسارع القلب واستطالة الفترة QTc ، ويجب عدم استخدامه في مرضى نقص البوتاسيوم ومع الادوية الاخرى التي تزيد فترة QT ، قد يحدث الدواء حساسية للضوء وانتفاخ في الوجه والانسجة الاخرى وقد يحدث اعراضا عصبية . الدواء محضر على شكل حبوب 200 و 400 ملغم ، و400 ملغم / 40 مل و400 ملغم / 200 مل للحقن الوريدي .

موكسيفلوكساسين Moxifloxacin

وهو من الكوينولونات الجيل الثاني ، طويل المفعول فعال ضد المكورات السبحية الرئوية والجراثيم الموجبة لصبغة كرام الاخرى حتى تلك المقاومة لمجموعة البيتالاكتام والاريثرومايسين ، يستخدم بشكل رئيسي لعلاج التهابات الرئة والقصبات والجيوب الانفية والاذن الوسطى ،له نفس الاعراض الجانبية للكوينولونات الجيل الثاني ويجب عدم اعطائه الى مرضى الصرع والمرضى الذين يتعاطون علاجات لانظامية القلب . الدواء محضر على شكل حبوب 400 ملغم .

Treatment of tuberculosis علاج مرض السل

تقسم علاجات مرض السل الى خطين :-

الخط الاول : ويضم الايزونيازايد isoniazid , ريفامبين rifampin و وبايرازينمايد pyrazinamide و ايثامبيتول ethambutol و ستربتومايسين streptomycin .

الخط الثاني : ويضم البارا أمينو حامض السالسليك para amino salicylic acid ، سايكلوسيرين cycloserine , كابريومايسين capreomycin , كلرثرومايسين clarithromycin , ازيثرومايسين azithromycin و سبروفلوكساسين ciprofloxacin و اوفلوكساسين ofloxacin و اثيونمايد ethionamide .

أدوية الخط الاول First line drug

- **الايزونيازايد (INH) Isoniazid**

وهو isonicotinic acid hydrazide فعال ضد عصيات السل ويعطى في معظم الأنظمة العلاجية للمرض ولا يستخدم بمفرده .ويعد طليعة دواء prodrug , يتنشط بواسطة انزيمات (KatG)catalase-peroxidase لعصيات السل . الجراثيم التي تتكاثر سريعاً اكثر حساسية له وانه يقتل العصيات داخل وخارج الخلايا وفعال في البيئات الحامضية والقاعدية . يثبط الدواء احماض المايكوليك mycolic acids التي تمثل مكون الاحماض الشحمية لجدار عصية السل .

الدواء يمتص بشكل كامل عند اعطائه عن طريق الفم ولكن يتأثر امتصاصه بالغذاء خصوصاً الاغذية الحاوية على السكريات او الالمنيوم ويصل اغلب انسجة الجسم ويتأيض في الكبد بالاستلة والتحلل المائي , ويعتبر الايض بالاستلة acetylation هو الطريق الغالب في ايض الدواء حيث ان الاشخاص الذين يتميزون بالاستلة السريعة يكون عمر النصف للدواء لديهم 1 ساعة واولئك الذين يتميزون بالاستلة البطيئة يكون عمر النصف لديهم 3 ساعات .

قد تحدث طفرات كروموسومية تؤدي الى مقاومات العصيات له ومنها الطفرة التي تغير طبيعة او تقلل تصنيع الانزيمات المنشطة للدواء (Kat G) وانواع اخرى من الطفرات . غير انه لا توجد مقاومة مشتركة بينه وبين بقية ادوية السل الدواء يتم تحمله بشكل جيد, الاعراض الجانبية للدواء تتضمن التهاب الاعصاب المحيطية التهاب الكبد والسمية الكبدية. وقد يحدث اضطرابات ذهنية واختلاجات خصوصاً المرضى المؤهلين لذلك , كما قد يحدث التهاب العصب البصري وتفاعلات فرط حساسية مثل الطفح الجلدي والحمى.الدواء محضرعلى شكل حبوب100 و300 ملغم.

ايزوينازوايد

- **ريفامبين Rifampin (ريفامبسين Rifampicin)**

ويستخلص الريفامبين من فطر Streptomyces mediterranei له فعالية قاتلة ضد عصيات السل والعديد من الجراثيم السالبة والموجبة لصبغة كرام الاخرى مثل المكورات العنقودية الذهبية ونايسيريا السحايا و H.influenzae والاشيريشيا القولونية و Klebsiella و Pseudomonas و Proteus و Legionella . وتعد كفائته ضد عصيات السل مشابهة للايزونيازايد , انه يقتل الجراثيم داخل وخارج الخلايا . ان الريفامبين يثبط انزيمات تصنيع RNA المعتمدة على DNA DNA-dependent-RAN (polymerase) . وربما تطور له عصيات السل مقاومته وبشكل سريع من خلال التشفير لتغيير تركيب موقع ارتباطه . يمتص الدواء عن طريق الفم بشكل جيد ويتوزع بشكل واسع في الجسم يصل اغلب تجاويف الجسم ويصل مناطق الآفات والتنخر Necrosis لمرض السل ، ويصل اغشية الدماغ ويعبر الى المشيمة ، عمر النصف له يتراوح من 2-5 ساعات . يتأيض في الكبد بإزالة الاستيل ومؤيضه فعال ويطرح في الصفراء والبول وبقية افرازات الجسم حيث يلونها باللون البرتقالي . اعراض الدواء الجانبية قليلة مثل الغثيان والقيء والطفح الجلدي والحمى , يحدث اليرقان في مرضى العجز الكبدي . يستخدم الدواء ايضاً لعلاج الجذام والتهاب السحايا بالمكورات السالبة لصبغة كرام وعلاج الاصابة بجراثيم المكورات العنقودية المقاومة للمثسلين ويستخدم مع الدوكسي سايكلين لعلاج حمى مالطا .الدواء محضر على شكل كبسول 150 , 300 , 450 ملغم وشراب 100 ملغم / 5 مل .

ريفامبين

- **بايرازينمايد pyrazinamide**

هو دواء مصنع فعال عند اعطائه فمياً قاتل لعصيات السل يستخدم خليطاً مع الايزونيازايد والريفامبين . اكثر فعالية في البيئة الحامضية . واكثر فعالية ضد العصيات داخل الخلية او العصيات في المناطق الالتهابية (بيئة حامضية) واكثر فعالية في الشهرين الاولى من العلاج حينما تكون التغيرات الالتهابية موجودة يستخدم لتقصير

فترة العلاج والاقلال من معاودة الاصابة , آلية عمله تشبه آلية عمل الايزونيازايد , يثبط تصنيع حامض المايكولك mycolic acid .

تتطور المقاومة له سريعاً ان استخدام بمفرده .

يمتص الدواء عند اعطائه فمياً ويتوزع بشكل واسع في الجسم ويصل بمستوى علاجي في السائل المخي الشوكي , يتأيض بشكل واسع في الكبد ويطرح في البول , عمر النصف البلازمي 6-10 ساعات . للدواء سمية على الكبد مرتبطة بالجرعة . وعموماً فأن الجرعة اليومية 25-30 ملغم / كغم لا ترافقها سمية على الكبد . يجب عدم اعطائه لمرضى الكبد او مرضى فرط يوريا الدم لانه يثبط افراز حامض البول (اليوريك) في النبيبات الكلوية , وتحصل معه اعراض خفيفة منها الطفح والحمى. الدواء محضر على شكل حبوب 500 و750 و 1000 ملغم وشراب 250 ملغم/ 5 مل .

O
N
NH2
N

بايرازينمايد

- ايثامبيتول **ethambutol**

وهو دواء مثبط لنمو عصيات السل , يضاف الى العلاج المتعدد لمرض السل حيث يسرع في الشفاء ويقلل احتمال تطور المقاومة . آلية عمله غير معروفة تماماً وجد انه يثبط تصنيع arabinogalactan ويتداخل مع انحشار حامض المايكولك في جدار الجرثومة . تحدث المقاومة له بطيئاً من خلال التشفير لتغيير موقع ارتباط الدواء . لم تسجل مقاومة مشتركة له مع بقية ادوية التدرن الرئوي .

يمتص ثلثي جرعة الدواء عند اعطائه فمياً ويتوزع بشكل واسع في الجسم ويصل الى سحايا الدماغ بتركيز متوسط ويخزن في كريات الدم الحمر , تتأيض تقريباً نصف الجرعة وتطرح في البول بالترشيح الكبيبي والافراز النبيبي , عمر النصف البلازمي له تقريباً 4 ساعات .

الدواء من الممكن تحمله بسهولة من قبل المرضى , ربما يؤدي الى التهاب العصب البصري واضطرابات الرؤيه . لا يستخدم للاطفال بعمر اقل من 6 سنوات . وعموماً عند حصول اضطرابات الرؤيه يجب ايقاف العلاج به لان الاضطرابات معكوسه ويعود المريض الى الحالة الطبيعية , ربما يحدث الدواء القيء , الطفح الجلدي , الحمى , تغيرات عصبية ,وارتفاع يوريا الدم لتداخله مع طرح الوريا . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 200 , 400, 600 ,800 ، 1000 ملغم .

OH
H
N
N
H
HO

ايثامبيتول

- **ستربتومايسين streptomycin**

(يُنظر الامينوكلوكوسيدات)

ادوية الخط الثاني Second line drug

- بارا أمينو حامض السالسليك para amino Salicylic acid (PAS)

دخل هذا الدواء الى الاستخدام عام 1946 , الدواء مثبط تنافسي لحامض البارامينوبنزويك (PABA) ، ولذا فأنه يثبط انتاج حامض الفوليك . فعالية الدواء قليلة مقارنة بالادوية الجديدة ويمتص بشكل كامل عن طريق الفم ويتوزع بشكل جيد في الجسم عدا السائل المخي الشوكي ويطرح سريعاً بالترشيح الكبيبي والافراز النبيبي , عمر النصف البلازمي 1 ساعة تقريباً . الدواء نادراً ما يستخدم اليوم بسبب عدم تحمل المرضى لاعراضه الجانبية وقلة فعاليته مقارنة ببقية الادوية .

- **سايكلوسيرين cycloserine**

وهو مضاد حيوي يتم الحصول عليه من S. orchidaceus يثبط تصنيع جدار الجرثومة بأثباطه الانزيمات التي تميز وتربط D-alanine في السلاسل الببتيدية لجدار الخلية . يثبط الدواء نمو بعض الجراثيم الموجبة لصبغة كرام وكذلك الاشيريشيا القولونية والكلاميديا , تتطور له المقاومة بطيئاً وليس له مقاومة مشتركة مع ادوية مرض التدرن الاخرى , يمتص الدواء عند اعطائه عن طريق الفم وينتشر في كل الجسم ويصل في السائل المخي الشوكي الى تركيز يساوي تركيز الدواء في البلازما ، تؤيض ثلث جرعة الدواء والثلثين الباقيين يطرحان غير متأيضين في البول ، يحدث الدواء صداع وارتعاش وذهان ونعاس ومن النادر ان يستخدم الدواء اليوم الا في الحالات المقاومة للعلاج .

سايكلوسيرين

- **كلرثرومايسين clarithromycin** و azithromycin ينظر مجموعة الماكروليدات .
- **كابريومايسين capreomycin**

ان الدواء عبارة عن ببتايد يثبط تصنيع البروتين في الجرثومة , يعطى عن طريق الحقن كجزء من علاج عصيات السل ذات المقاومة المتعددة , يحدث الدواء سمية على الكلية وعلى الأذن ويجب تقييم وظائف الكلى والأذن بأستمرار عند استخدامه في العلاج .

- **السبروفلوكساسين والافلوكساسين** (ينظر مجموعة الكوينولونات) .

علاج مرض الجذام Treatment of Leprosy

يعالج مرض الجذام الذي تسببه جرثومة Mycobacterium leprae بالعديد من الادوية ومنها : السلفونات sulfone مثل الدابسون dapsone ومشتقات الفينازينات phenazine deriratives مثل كلوفازمين clofazimine , وادوية مرض التدرن مثل الريفامبين والايثيونمايد ethionamide والمضادات الحيوية الاخرى مثل الافلوكساسين و المانيوسايكلين والكلرثرومايسين .

- الدابسون Dapsone

وهو داي امينو داي فنيل سلفون (DDS) يقترب في تركيبه الكيمياوي من السلفنميدات وله نفس آلية عملهم حيث يمنع تصنيع حامض الفوليك بالتضاد التنافسي مع (PABA) ويعد قاتلاً لجرثومة M.leprae . وهو فعال بتراكيز واطئة و يمتص بشكل كامل من الجهاز الهضمي بعد الاعطاء الفمي ويتوزع بشكل واسع في الجسم ولكن وصوله الى السائل المخي الشوكي قليل , يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 70% ولكنه يتركز في الكبد والجلد والعضلات والكبد والكلى . يتأيض بالاستلة والاقتران في الكبد ومؤيضاته تطرح في البول . وعموماً الدواء يتم تحمله بسهولة من قبل المرض عند اعطائه بجرعة 100 ملغم / يومياً او اقل ، قد يحدث الدواء فقر دم تحليلي خصوصاً المرضى ذو نقص G6PD . كما قد يحدث القيء وفقدان الشهية والصداع والخدر والحمى والطفح الجلدي والتهاب ادمة الجلد غير ان التهاب الكبد نادر الحدوث . لايعطى الدواء للمرضى ذوي فقر الدم الشديد او نقص G6PD .

وقد يستخدم الدواء مع البايريميثامين او الكلوركوين لعلاج الحالات المقاومة . الدواء محضر على شكل حبوب 25 , 50, 100 ملغم .

دابسون

- كلوفازمين Clofazimine

انه صبغة لها خصائص موقفة لنمو M.leprae وخصائص مضادة للالتهابات تعمل من خلال ارتباطها بالحامض النووي وتمنعه من ان يعمل كقالب template للاستنساخ وربما يحرر الدواء جذر اوكسجين قاتل للجراثيم .

الكلوفازمين يعطى عن طريق الفم ويمتص منه 40-70 % ويتراكم الدواء في عدة انسجة خصوصاً الشحمية ويدخل السائل المخي الشوكي بتركيز قليل . الدواء يتم تحمله بسهولة من قبل المرضى ولكن يحدث تلون احمر – مسود للجلد خصوصاً في المناطق العارية كما قد يحصل تلون الشعر والافرازات الجسمية . وقد يحصل جفاف الجلد وحكة جلدية وحساسية للضوء كما قد يحصل تلون لملتحمة العين .

قد يحدث الدواء التهاب الامعاء واسهال وقيء وألم بطني وفقدان شهية ،ويجب عدم اعطاء الدواء اثناء الحمل او لمرضى الكبد والكلى . الدواء محضر على شكل كبسول 50 و 100 ملغم .

- بقية الادوية مثل ادوية مرض التدرن التي تستخدم في علاج الجذام مثل الريفامبين والايثيونمايد ethionamide والمضادات الجرثومية من مجموعة الكوينولونات مثل الافلوكساسين والمضادات الحيوية من مجموعة التتراسايكلينات مثل الماينوسايكلين والمضادات الحيوية من مجموعة الماكروليدات مثل الكلرثرومايسين (ينظر لكل دواء ضمن مجموعته الدوائية) .

كلوفازمين

الادوية المضادة للفايروسات (الرواشح) Antiviral drugs

الفايروسات كائنات مرضية متطفلة تعيش داخل الخلايا المضيفة . تفتقد هذه الكائنات للجدار والغشائي الخلوي وتعتمد في تكاثرها على استخدام المكائن الأيضية للخلايا المضيفة . ان قليل من الأدوية تستطيع ان تمنع تكاثر الفايروسات دون تؤثر على الخلايا التي تضيّفها , على أي حال ان العديد من الأمراض الفايروسية لا تظهر فيها الأعراض المرضية ألا في المراحل المتأخرة من تكاثر الفايرس لذا فأن الأدوية التي تمنع تكاثر الفايروسات ليس لها جدوى كبيرة . ان المضادات الفايروسية قد تصنف على أساس الإصابات التي تعالج بها او على اساس كيميائها او على أساس آلية عملها.

تصنيف مضادات الفايروسات :

1-الأدوية المضادة لفايروس الهربس Anti-Herpesvirus

وتشمل ايودوكسيوردين idoxuridine , اسكلوفيرacyclovir , فامسيكلوفير famciclovir , جانسكلوفير ganciclovir , فوسكارنيت foscarnet .

2-الأدوية المضادة لفايروس الرترو Anti-Retro virus : وتشمل

- مثبطات انزيم الترانسكربتيز العكوس النيوكليوسيدية nucleoside reverse transcriptase inhibitors : مثل زيدوفيودين zidovudine , ديدانوسين didanosine , زالسيتابين zalcitabine , ستافيودين stavudine , لاميفودين lamivndine , اباكافير abacavir , تنوفوفير tenofovir .

- مثبطات انزيم الترانسكربتيز العكوس غير النيوكليوسيدية Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors : مثل نيفيرابين nevirapine , ايفافايرينز efavirenz ديلافايردين delaviridine .

- مثبطات البروتيز protease inhibitors

مثل نلفينافير nelfinaver , ساكوينافير saquinavir , امبرينافير amprenavir , لوبينافير lopinavir

3-الأدوية المضادة لفايروس الانفلونزا Anti-influenza مثل الامانتادين amantadine و ريمانتادين rimantadine .

4-المضادات الفايروسية غير الانتقائية non selective antivral drugs مثل الريبافايرين ribavirin ولاميفيودين lamivudine وانترفيرون الفا interferon α .

الادوية المضادة لفايروس الهربس Anti-Herpesvirus

- **ايودوكسيوردين idoxuridine**

وهو 5- ايودو-2- دي اوكسي يوردين (IUDR) يعمل كنظير للثايمدين وينافسه ينحشر في الحامض النووي DNA بدلاً عنه مؤدياً الى خلل في تركيب الحامض النووي وسرعة تكسره , كما ان الحامض النووي

DNA يشفر mRNA بشكل مخطوء عند تصنيع البروتينات الفايروسية . انه فعال فقط ضد فايروسات DNA واستخدمه السريري محدد بعلاج الاصابات بفايروس herpes simplex للجلد والعين .
الدواء لايتميز بسميه انتقائية عاليه عند اعطائه جهازياً ، ويستخدم موضعياً لعلاج إصابات العين بفايروس الهربس على شكل قطرات 0,1% ومرهم عين 0,5% .

- اسكلوفير **acyclovir**

وهو acycloguanosine ، ويعد نموذجاً للادوية المضادة لفايروس الهربس وله خصوصية أكثر من فيدرابين vidarabine ضد فايروسات الهربس ، ان فايروسات الهربس نوع herpes simplex النوع 1و2(HSV-2 وHSV-1) و varicella – zoster و Epstein Barr virus و cytomegalo virus حساسة للاسكلوفير . وهو دواء الخيار الأول في التهاب الدماغ بفايروسات الهربس وكذلك إصابات فايروس الهربس في الاجهزة التناسلية انه نظير للكوانوسين يفتقد مجموعة السكر الحقيقية , تضاف له مجموعة فوسفات واحدة monophosphate في الخلية بأنزيم الثايميدين كاينيز thymidine kinase , ثم تضاف له مجموعة ثانية وثالثة بواسطة انزيمات kinases في الخلية المضيفة ، وان الاسكلوفير ثلاثي الفوسفات ينافس الدي اوكسي كوانوسين deoxy guanosine ثلاثي الفوسفات على انزيم DNA polymerase وينحشر بدلاً عنه في سلسلة الحامض النووي DNA محدثا غلقاً مبكراً للسلسلة وتثبط الــ DNA polymerase بشكل معكوس ، الدواء من الممكن إعطائه عن طريق الوريد , الفم او بالتطبيق الموضعي .
الدواء عند إعطائه عن طريق الفم او الوريد ، يتوزع بشكل جيد بما في ذلك السائل المخي الشوكي (يصل تركيزه الى 50% من تركيزه في البلازما) , يتأيض الدواء جزئياً الى مؤيضات غير فعالة حيث يطرح في البول بواسطة الترشيح الكبيبي والافراز النبيبي . عمر نصف الدواء 2-3 ساعه وان الخلل في وظائف الكلى يقتضي انقاص الجرعة . الأعراض الجانبية تعتمد على طريقة إعطاء الدواء . الإعطاء الموضعي يسبب التخريش وإحساس بالحرقان ، الإعطاء الفمي ربما يحدث الصداع , والغثيان وأعراض عصبية ، الإعطاء الوريدي ربما يحدث الطفح الجلدي والتعرق والقيء وانخفاض ضغط الدم .

- فامسيكلوفير **famciclovir**

وهو نظير للكونين ويعتبر طليعة دواء prodrug يمتص بشكل جيد عن طريق الفم , مثل الاسكلوفير يحتاج انزيم thymidine kinase الفايروسي ليتحول إلى المركب الفعال يستخدم بديلاً للاسكلوفير في علاج إصابات الهربس في الأجهزة التناسلية بجرعة 250 ملغم ثلاث مرات يومياً لمدة 5 أيام ، أعراضه الجانبية الصداع والغثيان والإسهال والحكة والطفح الجلدي والتداخل الذهني في حالات قليلة .

- جانسكلوفير **ganciclovir**

وهو نظير للاسكلوفير فعال ضد فايروس الهربس و cytomegalo virus وEpstein Barr virus ولكنه اكثر فعالية ضد cytomegalo virus بحوالي 8-20 مرة مقارنة بالاسكلوفير . حيث ان جاسكلوفير ثلاثي الفوسفات المتكونة (كما في الاسكلوفير) تتركز في هذا الفايروس اكثر من بقية الفايروسات . عمر نصف

الدواء 2-4 ساعة ولكن عمر النصف للجانسكلوفير ثلاثي الفوسفات (داخل فايروس cytomegalo) قد يصل الى 24 ساعة . يستخدم لنفس استخدامات الاسكلوفير وله نفس آلية العمل . يحدث الدواء اثباط لوظائف نخاع العظم , وحمى , وقيء واضطرابات عصبية ونفسية في بعض الحالات . يعطى بجرعة 10 ملغم / كغم/يوم في حالات الإصابة الشديدة بالــ cytomegalo virus .

- **فوسكارنيت foscarnet**

الفوسكارنيت ليس نظير للبيورينات او الايرامدينات لكنه مشتق بايروفوسفاتي (فوسفونوفورمات phosphonoformate) . الدواء يثبط أنزيمات البوليميريز polymerase لفايروس RNA و DNA كما يثبط أنزيم reverse transcriptase . له فعالية واسعة ضد الفايروسات , فهو فعال ضد Herpes simplex وحتى ضد العتر الفايروسية المقاومة للاسكلوفير وكذلك فايروسات مرض نقص المناعة المكتسب HIV .

الدواء ضعيف الامتصاص عن طريق الجهاز الهضمي ويجب ان يعطى عن طريق الوريد ، يتوزع في اغلب انسجة الجسم وتقريباً 10% تدخل العظام . الدواء يطرح بالترشيح الكبيبي والافراز النبيبي . الأعراض الجانبية للدواء تتضمن سميته على الكلية وفقر الدم وغثيان وحمى . ان الدواء يخلب chelate بعض الايونات وقد يؤدي الى انخفاض الكالسيوم والمغنيسيوم والبوتاسيوم والفوسفات في الدم .

فامسيكلوفير اسكلوفير ايودوكسيوردين

فوسكارنيت جانسكلوفير

الأدوية المضادة لفايروس الهربس

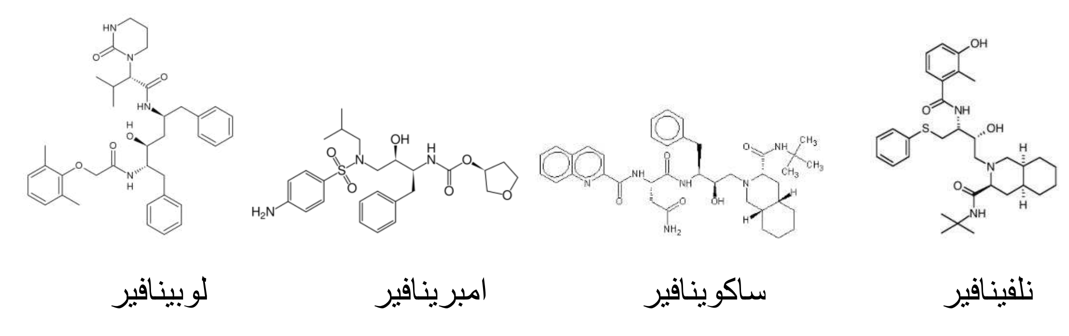
زيدوفيودين ديدانوسين زالسيتابين

ستافيودين لاميفودين اباكافير

الأدوية المضادة لفايروس الرترو مثبطات انزيم الترانسكربتيز العكوس النيوكليوسيدية

نيفيرابين ايفافايرينز ديلافايردين

الأدوية المضادة لفايروس الرترو مثبطات انزيم الترانسكربتيز العكوس غير النيوكليوسيدية



نلفينافير ساكوينافير امبرينافير لوبينافير

الأدوية المضادة لفايروس الرترو مثبطات البروتيز

امانتادين ريمانتادين

الأدوية المضادة لفايروس الانفلونزا

ريبافايرين

المضادات الفايروسية غير الانتقائية

الأدوية المضادة لفايروس الرترو Anti-Retro virus

1- مثبطات أنزيم الترانسكربتيز العكوس النيوكليوسيدية

-زيدوفيودين zidovudine

وهو نظير للثايميدين وهو اول مضادات الفايروسات التي استخدمت لعلاج مرض نقص المناعة المكتسب AIDS حيث انه فعال ضد فايروسات HIV_1 و HIV_2 كما انه فعال ضد فايروس T-cell ($HTLV_1$,11) lymphotrophic virus , يعطى بمفرده او خليط مع واحد او أكثر من علاجات مرض نقص المناعة المكتسب الأخرى.

أشيع أعراضه الجانبية الصداع والغثيان والقيء وفقدان الشهية والتعب والأرق والتهاب الكبد واعتلال عضلي وفقر دم وانخفاض أعداد كريات الدم البيض العدلة neutrophils وتغيرات دموية نتيجة اثباط نخاع العظم .

- ستافيودين stavndine

وهو نظير للثايميدين يمتص بشكل جيد عند إعطائه عن طريق الفم و يتأيض بسرعة . الاعراض الجانبية تتضمن بعض حالات اعتلال الأعصاب . الدواء محضر على شكل كبسول 30و40 ملغم ويستخدم لعلاج مرض نقص المناعة المكتسب بجرعة 30 و 40 ملغم مرتين يومياً .

- لاميفودين lamivndine

وهو نظير للدي اوكسي سايتيدين deoxy cytidine يفسفرphosphorylated داخل الخلايا ويثبط انزيم الترانسكربتيز العكوس لفايروسHIV وانزيم البوليميريز لفايروس التهاب الكبد الفايروسي نوع B ، توافره الحيوي جيد عند إعطائه فمياً . عمر النصف له 5-7 ساعات وعمر النصف داخل الخلايا أطول ويصل أكثر من 12 ساعة . يطرح غير متأيض في البول ، يستخدم الدواء مع الأدوية الأخرى لعلاج مرض نقص المناعة المكتسب AIDS بجرعة 150 ملغم مرتين يومياً مع الأدوية الأخرى . وعلاج التهاب الكبد الفايروسي نوع B بجرعة 100 ملغم مرة احدة يومياً الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 100 و150 ملغم ومخلوط على شكل حبوب تحوي (150 ملغم لاميفودين و300 ملغم زيدوفدين) .

الدواء قليل السمية وأعراضه الجانبية تتضمن الصداع والتعب والغثيان وفقدان الشهية وألم بطني ، ومن النادر التهاب البنكرياس واعتلال الأعصاب .

- **ديدانوسين didanosine**

وهو نظير للنيوكليوسيدات البيورينية purine nucleoside , يتحول داخل الخلايا الى ديدانوسين ثلاثي الفوسفات ، يثبط أنزيم الترانسكربتيزالعكوس لفايروس HIV . نتيجة قلة ثباتية الدواء في الوسط الحامضي فأن امتصاصه عند الإعطاء الفمي متذبذباً . يتأيض الدواء ويطرح على شكل دواءاً غير متغير مع مؤيضاته في البول . قد يسبب الدواء التهاب البنكرياس واعتلال الأعصاب المحيطية والإسهال وألم بطني وغثيان الدواء محضر على شكل حبوب 100 ملغم ويعطى لعلاج مرض المناعة المكتسب بجرعة 200ملغم مرتين يومياً .

- **اباكافير abacavir**

وهو نظير للكوانوسين يستخدم لعلاج مرضى نقص المناعة المكتسب في البالغين والأطفال ويستخدم كجزء من العلاج المتعدد للمرض . يتعرض الدواء لايض واسع في الكبد وينبغي تحاشي الدواء عند وجود الأمراض الكبديه . كما يجب تقييم وظائف الكبد بشكل مستمر عند العلاج بالدواء ، الكحول ينافسه على أنزيم الكحول ديهايدرجنيز فيعطل ايضه ويرفع منسوبه في الدم . الأعراض الجانبية للدواء تشمل القيء والغثيان والصداع والأرق وقد يحدث تفاعلات فرط حساسية شديده في 5% من المرضى في بداية العلاج ، وان الحمى والطفح الجلدي أشيع مظاهر تلك التفاعلات .

- **زالسيتابين zalcitabine**

وهو نظير للسايتدين cytidine فعال ضد فايروسات مرض نقص المناعة المكتسب HIV_1 و HIV_2 والتهاب الكبد الفايروسي نوع B ، يستخدم لعلاج مرض نقص المناعة المكتسب كجزء من العلاج المتعدد الأدوية للمرض ، ويبدو انه اقل فعالية من بقية أدوية المجموعه وأقل استخداما سريريا ، وقد يحث الدواء نسبه عاليه من اعتلال الأعصاب المحيطية الطرفية والتهاب المعدة وتقرح المرئ و له سميه على الكبد و قد يحدث الطفح الجلدي والتهاب البنكرياس ، ويجب ان يستخدم بحذر في الذين يعانون من امراض كبدية او امراض البنكرياس او المدمنين على الكحول . ولا يستخدم خليطاً مع الديدانوسين واللاميفيودين والستافيودين . (خصائص الحركية الدوائية لمثبطات انزيم الترانسكربتيز العكوس النيوكليوسيدية تظهر في جدول 51)

جدول 51: خصائص الحركية الدوائية لمثبطات انزيم الترانسكربتيز العكوس النيوكليوسيدية

الادوية	التوافر الحيوي %	عمر النصف البلازمي (ساعة)	نسبة الارتباط ببروتينات البلازما %	الطرح عن طريق الجهاز البولي %
اباكافير abacavir	83	1,5	50	1
ديدانوسين didanosine	42	1,5	اقل من 5	18
لاميفودين lamivndine	86	7-5	اكثر من 36	71
ستافيودين stavndine	86	1,4	قليل جداً	40
زالسيتابين zalcitabine	اكثر من 80	2	اقل من 4	60
زيدوفيودين zidovudine	64	3-0,5	اقل من 38	14

2-مثبطات أنزيم الترانسكربتيز العكوس غير النيوكليوسيدية

وهي مثبطات لأنزيم الترانسكربتيز العكوس ولكنها ليست نيوكليوسيدية التركيب . لا تحتاج في تثبيطها للانزيم ان تنشط بالفسفرة داخل الخلايا . وهي أكثر فعالية من الزيدوفيودين ضد فايروس مرض المناعة المكتسب نوع HIV_1 ولكن ليس لها فعالية ضد HIV_2 . تضم هذه المجموعة النيفيرابين nevirapine وايفافايرينز efavirenz ، النيفيرابين يمتص بشكل جيد عند إعطائه عن طريق الفم ويتأيض بشكل واسع في الكبد , عمر النصف البلازمي له 30 ساعة ، لكن امتصاص الايفافايرينز عن طريق الفم غير كامل وعمر النصف البلازمي له أطول يصل الى 48 ساعة . هذه الأدوية توصف ضمن المنهج العلاجي لمرض الايدز ، النيفيرابين يعطى بجرعة 200 ملغم / يوم يزاد الى 400 ملغم /يوم ، أعراضه الجانبية تشمل الطفح الجلدي , الغثيان , الحمى والصداع . والايفافايرينز يعطى بجرعة 200 ملغم مرة واحدة يومياً ، أعراضه الجانبية تشمل الطفح والصداع وأعراض عصبية نفسية . الدوائين محضرة على شكل حبوب تحوي 200 ملغم .

3-الأدوية المثبطة لانزيم البروتيز protease inhibitors

ان أنزيم البروتينز مسؤول عن تصنيع البروتينات التركيبة وبعض الأنزيمات الأخرى ومنها أنزيم الترانسكرابتيز العكوس , تضم هذه المجموعة العديد من الأدوية ومنها :

ريتونافير nelfinavir , امبرينافير amprenavir , لوبينافير Lopinavir , ساكوينافير saquinavir .

امتصاص هذه الأدوية وتوافرها الحيوي متفاوت تتأيض بواسطة CYP_3A_4 وانزيمات اخرى منها CYP_2C_{19} , CYP_2D . تستخدم هذه الأدوية ضمن المنهج العلاجي المتعدد الادوية لعلاج مرض نقص المناعة المكتسب وأشيع الأعراض الجانبية لها , الصداع , الخدر , الطفح الجلدي , الأعراض المعدية المعوية .

الأدوية المضادة لفايروس الانفلونزا Anti-influenza

امانتادين amantadine و ريمانتادين rimantadine انهما دوائين يمنعان نزع غلاف الفايروس uncoating من خلال غلق بروتين الغشاء الفايروسي (M_2) الذي يعمل كقناة ايونية ion channel تؤدي مهمة اندماج الغشاء الفايروسي مع غشاء الخلية . ان طيف فعاليتهما محدودا بالتأثير على فايروس الانفلونزا A , وقد وجد انهما فعالان في العلاج والوقاية حيث إنهما فعالان 70-90% في منع الإصابة بالفايروس اذا تم إعطائهما في وقت او قبل وقت التعرض للفايروس . كما إنما يقللان فترة وشدة المرض اذا تم إعطائهما بعد التعرض ، الامانتادين يتوزع بشكل واسع في الجسم ويخترق الجهاز العصبي المركزي لكن الريمانتدين لا يخترق حاجز الدم الدماغ بنفس تركيز الامانتادين . الامانتادين لا يتأيض بنسبة عالية ويطرح عن طريق البول وقد يتجمع في حال عدم الكفاية الكلوية حتى يصل التراكيز السامة . أما الريمانتدين فأنه يتأيض في الكبد بنسبة أعلى . الأعراض الجانبية للامانتادين غالباً عصبية تتضمن القلق والدوار والترنح ويجب ان يعطى الدواء بحذر لمرضى الصرع وتصلب الشرايين المخية ومرضى عدم الكفاية الكلوية . اما الريمانتدين فأن أعراضه العصبية

قليلة لقلة ما يصل منه الى الجهاز العصبي مقارنة بالامانتادين . وعموماً ان الدوائين يحدثان اضطرابات هضمية ، كما يجب إعطائهما بحذر للحوامل والمرضعات لأنهما ماسخان للأجنة .

المضادات الفايروسية غير الانتقائية

-لقد تم التطرق الى اللاميفيودين lamivudine الذي يمتلك سعة فعالية ضد فايروسات HIV والتهاب الكبد الفايروسي B .

-ريبافايرين ribavirin

وهو نظير للكلوكوسيدات البيورينية له فعالية مضادة للفايروسات واسعة تتضمن فعاليته ضد فايروسات الانفلاونزا A و B و respiratory syncytial virus والعديد من فايروسات DNA وRNA الاخرى تضاف له الفوسفات عدة مرات ليتحول إلى ثلاثي الفوسفات داخل الخلايا , يثبط الكوانوسين ثلاثي الفوسفات وتصنيع RNA ولم تسجل مقاومته للدواء . التوافر الحيوي له 50 % يتأيض بشكل جزئي ويتجمع في الجسم لعدة اشهر بعد العلاج . يعطى عن طريق الفم والوريد يستخدم لعلاج الإصابة بفايروسات الانفلونزا والتهاب الكبد الفايروسي والعديد من الإصابات الفايروسية الأخرى قد يحدث الدواء تحلل الدم , فقر الدم أعراض عصبية وهضمية كما انه يحدث تشوهات جنينية عند إعطائه للحوامل . يعطى بجرعة 200ملغم ثلاث مرات يومياً وللأطفال 10 ملغم / كغم /يوم .

-انترفيرون الفا

الانترفيرون هو مجموعة من الكلايكوبروتينات تنتج من خلايا المضيف استجابة للاصابة الفايروسية , لقد تم تصنيع العديد منها بتقنية زرع DNA المشفر لها في البكتريا وتوجد على الأقل ثلاث أنواع من الانترفيرونات , الفا وبيتا وكاما , احد أنواع الانترفيرون الفا وهو انترفيرون interferon α- 2b ثبتت فعاليته في علاج التهاب الكبد الفايروسي نوع B وC . وبعض انواع السرطانات ويعتقد إن آلية عمله تتم من خلال حث أنزيمات الخلايا المضيفة لاثباط ترجمة RNA .

الانترفيرون لا يعطى عن طريق الفم وربما يحقن في الآفات المرضية بشكل مباشر او يحقن تحت الجلد وفي الوريد . يختفي الدواء سريعا من الدم وان تركيزه في الدم لا يتوائم مع فعله السريري وان اختفائه من الدم ينتج عن أخذه من قبل الخلايا فضلاً عن ايضه في الكبد والكلى .

يحدث الانترفيرون بعض الأعراض الجانبية ومنها أعراض تشبه الأنفلونزا والحمى والقشعريرة واضطرابات معدية معوية وتختفي هذه الأعراض مع الاستمرار في العلاج . غير انه قد يحدث أعراضاً شديدة مثل اثباط نخاع العظم وأعراض عصبية مثل اضطرابات سلوكية وتعب شديد وفقدان الوزن وأعراض المناعة الذاتية مثل التهاب الدرقية . ونادراً ما تحصل أعراض قلبية وعائية وكبدية وتفاعلات فرط حساسية .

الادوية المضادة للفطريات Antifungal drugs

غالباً ما تكون الاصابات الفطرية اكثر صعبة في العلاج من الاخماج البكتيرية ذلك لان الفطريات بطيئة النمو كما ان الاصابات الفطرية تحصل في انسجة ليس من السهولة ان تصل الادوية اليها بتركيز فعال . ان علاج الاصابات الفطرية غالباً مايحتاج فترة طويلة . وقد بدأ يتصاعد تسجيل حدوث الاصابات الفطرية المهددة للحياة بسبب زيادة اعداد المرضى ذوي المناعة المنخفضة , مثل مرضى نقص المناعة المكتسبة AIDS ومرضى زرع الاعضاء وزرع نخاع العظم ، وكذلك الامراض التي يصاحبها انخفاض اعداد الكريات الدم البيضاء ، كما ان استخدام المضادات الحيوية ادى الى زيادة الامراض الفطرية الغازية للانسجة .

الاصابات الفطرية السطحية تتضمن اصابة السطوح الجلدية والاظافر والشعر والاغشية المخاطية مثل تجويف الفم والبلعوم والاصابات الفطرية للمهبل . اما الاصابات الجلدية العميقة والجهازيه فأنها تحتاج الى علاج مكثف.

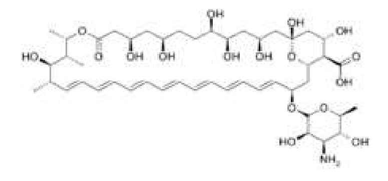
وقد تقسم المضادات الفطرية الى :-

- الادوية الجهازية systemic (عن طريق الفم اوالحقن) والتي تعطى للاصابات الفطرية الجهازية .
- الادوية الفمية للاصابات الفطرية الجلدية والمخاطية .
- الادوية الموضعية Local للاصابات الفطرية الجلدية والمخاطية .

امفوترسين – ب amphotericin-B

وهذا الدواء من مجموعة البولين Polyene ينتج من قبل الفطر Streptomyces nodosus يرتبط هذا الدواء مع الاركوستيرول ، أحد مكونات غشاء الخلية الفطرية مؤدياً الى زيادة نفاذية الغشاء وفقدان المكونات الخلوية . وعموماً الامفوترسين اقل الفة للارتباط بالكولستيرول احد مكونات اغشية خلايا الانسان ولكن عموماً فأن هذا التداخل مسؤولاً عن اغلب الاعراض الجانبية للدواء . يستخدم الامفوترسين لعلاج الاصابات الجلدية الجهازية المتسببة بأنواع خميرة الكانديداcandida و Cryptococcys neoformanse وانواع Aspergillus وفطر Histoplasma و Coccidioides immitis و Blastomyces dermatidis و Sporothrix schenckii وعموماً يبقى الاستخدام الوريدي للامفوترسين – ب هو الخيار الاول في الاصابات الجهازية الخطيرة التي لا تستجيب لبقية الادوية ، وعموماً لوحظ ان بعض الفطريات تطور مقاومة للامفوترسين من خلال تغيير الاركوستيرول في الغشاء الخلوي غير ان هذه المقاومة ليست ذات اهمية كبيرة سريرياً . امتصاص الامفوترسين من الجهاز الهضمي قليل والدواء هو ابتداءاً دواء وريدي , بعد اعطاءه وريدياً يؤخذ سريعاً من قبل الكبد والاعضاء الاخرى ثم يتحرر ببطئ عائداً الى الدورة الدموية , ارتباطه ببروتينات البلازما 90% . تركيز الدواء في سائل البلورا , البريتون , السائل الزلالي , السائل الزجاجي للعين يصل الى ثلثي تركيزه في الدم . يتأيض الامفوترسين – ب بشكل كامل تقريباً ما عدا نسبة قليلة (5%) تطرح غير متأيضة بالبول او الصفراء , ويستمر وجود الدواء في البول بعد 7 اسابيع او اكثر من قطع العلاج .

الاعراض الجانبية : تتضمن ارتفاع الحرارة وقشعريرة وسرعة التنفس تحدث لفترة قصيرة بعد الحقن الوريدي وعموماً تمثل هذه الاعراض فرط تحسس من الدواء وهي نادرة الحدوث ولمنع حصول هذه الاعراض فمن الممكن ان يعطى المريض قبل اعطائه الامفوترسين – ب ، الاسيتامينوفين او الاسبيرين بمفردهما او مع مضادات مستقبلات الهستامين H_1 ، وبالامكان اعطاءهما مع الستيرويدات ايضاً . غير ان الاعراض الكلوية اشيع الاعراض الجانبية حدوثاً واكثرها خطورة فأن الامنفوترسين – ب يحدث تقلص الاوعية الدموية الواردة للكلية مقللاً الجريان الدموي الكبيبي والنبيبي وربما يؤدي هذا الى تلف الخلايا النبيبية وخسارة البوتاسيوم والمغنيسيوم مع نقص البوتاسيوم والمغنيسيوم بالدم وحصول الحماض الجهازي . ومن الممكن الاقلال من الاعراض الكلويه بتحاشي اعطائه مع ادوية اخرى لها سمية كلوية مثل الامينوكلولوسيدات .كما تقلل السمية الكلوية بأعطاء محلول الملح الفسلجي قبل اعطاء الامفوترسين – ب وكذلك تحاشي اعطاء المدررات معه . قد يحصل فقر دم مع استخدام الامفوترسين – ب . كما قد تحصل قلة في كريات الدم البيض والصفائح الدموية .
المستحضرات الدهنية للامفوترسين – ب Lipid formulations of amphotericin B حضرت مستحضرات دهنية للامفوترسين – ب للاقلال من سميته ومنها Ambisome, Amphotec ,Amphocil ، ان تشكيل الامفوترسين – ب مع الدهون يغير توزيع الدواء ويقلل كمية الدواء الواصل الى الكلى مما يقلل سميته على الكلية مع احتفاظ هذه المستحضرات بنفس الفعالية التي يمتلكها الامفوترسين – ب في علاج الامراض الفطرية .



امفوترسين – ب

نستاتين Nystatin

النستاتين من مجموعة البولين polyene وله تركيبة حلقية مشابهة للامفوترسين – ب كما ان له نفس آلية فعل الامفوترسين – ب على الفطريات . ولكنه لا يستخدم استخداماً جهازياً لسميته ، ويقتصر استخدامه على الاستخدام الموضعية للاصابات الفطرية السطحية المسببة بخميرة المبيضات الكانديدية خصوصاً اصابات الفم والمريء والمهبل .

نستاتين

الآّزولات Azoles

الآّزولات هي مضادات فطرية مصنعة لها طيف واسع في اثباط النمو الفطري ، ومن الممكن تقسيمها الى قسمين:

القسم الاول : هو مجموعة الترايازول الجديدة مثل فلوكونازول fluconazole و اتراكونازول itraconazole والتي تضم نواة الآّزول فيها ثلاث ذرات نايتروجين .

القسم الثاني :هو مجموعة الاميدازول الفرعية التي تضم نواة الآّزول فيها ذرتين نايتروجين .

كل الآّزولات لها فعالية مضادة للفطريات من خلال ارتباطها بالسايتوكروم بـ450 Cytochrome p450 الانزيم المسؤول على ازالة مثيل لانوستيرول lanosterole وتحويله الى اركوستيرول ergosterol , وان قلة الاركوستيرول في غشاء الخلايا الفطرية يؤدي الى تحطم واختلال وظائف الغشاء . وان السمية الانتقائيه لهذه المركبات تعتمد على الفتها لانزيم السايتوكروم بـ450 في الفطريات مقارنته بالفته لنفس الانزيم في اللبائن . وتعد ادوية الترايازول اقل اعراضاً جانبية وافضل امتصاصاً وافضل توزيعاً في الجسم واقل تداخلاً مع الادوية الاخرى .

1- مجموعة الترايازول

أ- فلوكونازول Fluconazole

يمتص 80-90 % من الجرعة الفمية ولايحتاج بيئة حامضية كشرط لامتصاصه مثل كيتوكونازول . عمر نصف الدواء 27-37 ساعة ويعطى مرة واحدة يومياً , نسبة ارتباطه ببروتينات البلازما 11% الدواء يتوزع بشكل واسع في الجسم ويصل حتى اغشية السحايا الملتهبة والسليمة . ويصل تركيزه في السائل المخي الشوكي 60-80% من تركيزه في الدم. يطرح 80% منه في البول بشكل غير مؤيض و10% تطرح غير مؤيضه في البراز . ويتطلب خفض الجرعة في حالات عدم الكفاية الكلوية .

الدواء فعال في علاج اغلب انواع المبيضات الكانديدية خصوصاً في الفم فأنه فعال حتى في الاصابات المقاومة للكيتوكونازول والنستاتين , كما تستجيب له اصابات المريء بالمبيضات الكانديدية , وان جرعة مفردة 150 ملغم تكون فعالة في اصابات المهبل , وان علاجاً لمدة 3 ايام سيكون كاف لمعالجة اصابات الجهاز البولي بالمبيضات الكانديدية .

ويستخدم الفلوكونازول بديلاً عن الامفوترسين – ب كعلاج اولي لالتهاب السحايا المتسبب بالفطر Cryptococcus neoformans ، وقد اصبح افضل من الامفوترسين – ب كعلاج وقائي لمنع عودة المرض ، كما ان التهاب السحايا بفطريات cocidiodes تستجيب ايضاً للفلوكونازول , على أي حال يبدو ان aspergillosis و mucormycoses لاتستجيب لهذا الدواء . اما sporotrichosis

و histoplasmosis و blastomycosis فأنها تستجيب بشكل جيد للفلوكونازول ولكنها تستجيب بشكل افضل للاتراكونوزول itraconazole .

الاعراض الجانبية :- الدواء من الممكن تحمله بسهولة وقد سجلت مع استخدامه بعض الاعراض الجانبية ومنها الغثيان والقيء والم البطن , الاسهال , والحكة الجلدية في 3% من المرضى .

ب- اتراكونازول Itraconazole

يختلف الاتراكونازول عن الفلوكونازول انه محب للدهون lipophilic وغير ذائب في الماء ويحتاج ارتفاع حامضية المعدة (انخفاض PH) لامتصاصه , التوافر الحيوي له يصل 50-60% عندما يؤخذ مع الغداء و20% فقط عندما يؤخذ على معدة فارغة، ارتباطه ببروتينات البلازما عالي جداً 99% , يتأيض في الكبد , عمر النصف البلازمي 15-20 ساعة ويصل تركيز الدواء الى حالة الاستقرار في الدم بعد اسبوعين من العلاج ويصبح اثنائها عمر نصف الدواء 30-35 ساعة . لايظهر الدواء بأي تركيز ذو اهمية في البول ولا يظهر في السائل المخي الشوكي .

يعد الاتراكونازول مفيداً جداً في العلاج الطويل الامد في histoplasmosis المنتشر خصوصاً لدى مرضى نقص المناعة المكتسب AIDS كما يستخدم لعلاج التهاب السحايا بـ blastomycosis كما انه دواء الاختيار الاول في علاج كل انواع sporotrichosis ما عدا حالات التهاب السحايا بهذا الفطر ، كما ان الاتراكونازول حل محل الكيتوكونازول في علاج Paracoccidioidomycosis وChromomycosis بسبب قلة اعراضه الجانبية , وانه ايضاً فعالاً في الاصابة بـ aspergillosis الجهازي . كما ان الاتراكونازول فعالاً في الاصابات الفطرية الجلدية والمبيضات الكانديديه ويستخدم بكثره في علاج اصابات الاظافر بشكل فعال .

الاعراض الجانبية :-الاتراكونازول يتم تحمله بسهولة ولكن ربما يحدث الغثيان وعدم الارتياح البطني والدوار والصداع . وقد تسبب الجرع العالية انخفاض بوتاسيوم الدم وارتفاع ضغط الدم والاستسقاء وربما يحصل ارتفاع انزيمات الكبد وتعود الى طبيعتها بعد العلاج .

ج- فوريكونازول voriconazole :

وهو مشتق للفلوكونازول ويعد من الجيل الثاني للترايوزول ولديه فعالية جيدة ضد انواع Aspergillus وانواع Fusarium و P. boydii و Penicillium marneffei و الكانديدا المقاومة للفلوكونازول . كما انه حين يستخدم فمياً فأنه يتميز بتوافر حيوي جيد ويعبر الى السائل المخي الشوكي بتركيز جيد ولكن على خلاف الفلوكونازول فأنه يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة كبيرة كما انه يتعرض لايض كبدي واسع حيث انه يطرح كمؤيضات غير فعالة عن طريق البول ، على أي حال يقتضي اقلال جرعة الدواء في حالات عدم الكفاية الكبدية ولا يحتاج تخفيض الجرعة في حالات عدم الكفاية الكلوية . ولخلوه من الاعراض الجانبية فأنه ملائم للاستخدام الطويل ضد الفطريات الجهازية والكانديدا المقاومة .

2- مجموعة الاميدازول

أ- **كيتوكونازول** **Ketoconazole**

يمتص الكيتوكونازول عن طريق الفم مع ضرورة حموضة المعدة (انخفاض PH المعدة) لامتصاصه حيث ينخفض امتصاصه لدى مرضى انخفاض افراز حامض الهايدروكلوريك او الذين يتعاطون غالقات مستقبلات H_2 الهستامينية . يزيد ارتباطه ببروتينات البلازما على 90% ويتأيض الدواء في الكبد ويطرح في الصفراء عمر النصف الابتدائي للدواء 2 ساعة ويزداد الى 9 ساعات لاحقاً . يعبر الى السائل المخي الشوكي بتركيز قليل جدا وهو غير فعال في علاج التهاب السحايا المتسبب بالفطريات . تطرح كمية قليلة من الدواء في البول وهو غير فعال في التهاب المثانة المتسبب بالفطريات .

وعموماً لايتأثر تركيز الدواء في البلازما عند انخفاض وظائف الكبد او الكلى ، الكيتوكونازول مفيد في علاج الفطريات الجلدية والمخاطية والخمائر عند عدم فائدة المستحضرات الموضعية , وعموماً حلت محله مجموعة الترايازول في علاج الاصابة بالكانديدا والفطريات الجهازية . ويفضل عليه الاتراكونازول في علاج blastomycosis , histophasmosis , sportrichosis , paracoccidioidomycosis و chromomycosis ولكن يبقى الكيتوكونازول علاجاً بديلاً .الكيتوكونازول غير فعال في علاج cryptococcosis , aspergillosis , mucomycosis ، الاعراض الجانبية للدواء تتضمن الغثيان وفقدان الشهية وعدم الارتياح البطني ويفضل اعطائه مع الغداء , كما يحدث في 10% من المرضى الحكة الجلدية والتهاب الجلد التحسسي , وترتفع انزيمات الكبد مع العلاج وتعود الى حالتها الطبيعية بعد العلاج , يحدث انخفاض الرغبة الجنسية وتضخم الاثداء وقلة اعداد النطف في الذكور ، وتضطرب دورة الحيض في الاناث .

ب- **مايكونازول** miconazole

وهو اميدازول واسع الطيف ضد الفطريات يستخدم في العلاجات الموضعية للفطريات الجلدية والكانديدا المخاطية مثل التهاب المهبل الكانديدي . يحدث له امتصاص قليل من الجلد والاغشية المخاطية , وقد يحدث تخريش موضعي للجلد والاغشية المخاطية كما قد يحدث الصداع والشري urticaria ومغص البطن .

ج- كلوترايمازول

وهو اميدازول واسع الطيف ضد الفطريات يستخدم في العلاج الموضعي في اصابات كانديدا الفم والجلد والمهبل كما يستخدم في العلاجات الموضعية للفطريات الجلدية . يمتص اقل من 10% من الدواء وبالرغم من ان الدواء من الممكن تحمله بسهولة ولكن قد يحصل مغص بطني وزيادة التبول وارتفاع وقتي لأنزيمات الكبد .

فلوكونازول اتراكونازول فوريكونازول

كيتوكونازول　　　مايكونازول　　　اوكسي كونازول

بيتوكونازول　　　تيركونازول　　　ايكونازول

كريزوفلفين　　　فلوسايتوسين　　　كابسوفنجين

د- الاميدازولات الاخرى :

العديد من الاميدازولات الاخرى الموضعية استخدمت لعلاج الكانديدا للاغشية المخاطية و ring worm و tinea versicolor ، بيتوكونازول butoconazol وتيركونازول terconazole فعالة في علاج كانديدا المهبل , ايكونازول econazole مفيد في علاج الاصابات الفطرية السطحية للجلد و اوكسيكونازول نايتريت oxyconazole nitrate و سولكانوزول نايتريت sulconazole nitrate مفيدة كعلاجات موضعية للاصابات الفطرية الجلدية , كما ان تايوكونازول مفيد في علاج اصابات الجلد الفطرية والكانديدية . وان كل هذه الادوية لاتمتص بكميات ذات اهمية طبية عند تطبيقها موضعياً فهي نادراً ما تحدث اعراض جانبية جهازية .

كريزوفلفين Griseofulvin

وهو مضاد فطري يستخدم عن طريق الفم لعلاج الفطريات الجلدية المتسببة بـ epidermophyton و microsporum وانواع trichophyton ، ينتج هذا الدواء من فطر Penicillium griseofulvin ويثبط نمو الفطريات بالارتباط بالنبيبات الدقيقه microtubules المسؤولة عن تكوين مغازل الانقسام الفتيلي mitotic spindle ، ويؤدي الى التطور المنقوص لجدار الخلية .

يعطى الكريزيوفلفين عن طريق الفم وامتصاصه قليل من المسلك الهضمي ومن الممكن تحسين امتصاصه باعطائه على شكل بلورات دقيقة microcrystalline مع غذاء دهني . يعطي ذروة تركيزه في البلازما بعد 4 ساعات من الجرعة ويتأيض في الكبد , عمر النصف له 24-36 ساعة . يرتبط الدواء بطليعة الكيراتين keratin precursor والكيراتين المتكون حديثاً في الطبقه الكيراتينيه stratum corneum للجلد والشعر والاظافر ، ويوقف تطور الاصابات الفطرية عند استخدامه في علاج السعفه القرعيه ringworm لشعر الوجه وفروة الرأس وبقية السطوح الجلدية فأنه يتطلب استمرار العلاج 4-6 اسابيع . ولا تستجيب له اصابات الكانديدا ، الدواء يتم تحمله بشكل جيد ويكون الصداع احد الاعراض الجانبية الشائعة مع بداية العلاج وربما يحدث اضطراب هضمي وخلل في وظائف الكبد .

فلوسايتوسين Flucytosine

وهو 5- فلوسايتوسين . ان الدواء يتحول الى 5- فلورويوراسيل داخل الخلية الفطرية بالانزيم الفطري سايتوسين دي امنيز cytosine deaminase , يتداخل 5- فلورويوراسيل مع تصنيع الحامض النووي DNA للفطر من خلال التنافس على انزيم تصنيع الثايميدليت thymidylate synthetase ، وان انحشار 5- فلورويوراسيل في حامض RNA للفطر يؤدي الى اثباط تصنيع البروتين .

يمتص الدواء بشكل جيد عند اعطائه عن طريق الفم حيث يصل التوافر الحيوي له اكثر من 90% , عمر النصف البلازمي 3-5 ساعات ويعطي ذروة التركيز في البلازما بعد 4-6 ساعات من الجرعة المفردة . يتوزع الدواء بشكل جيد في سوائل الجسم ويصل في السائل المخي الشوكي الى تركيز 60-80% من تركيز الدواء في الدم . كما ان الدواء يصل الى افرازات القصبات الهوائية , والسائل الزجاجي ، ويطرح 90% منه في البول ويتطلب اقلال الجرعة لدى مرضى عدم الكفاية الكلوية . يستخدم الدواء ضد الاصابة بجميع انواع الكانديدا وكذلك ضد الاصابة بالفطر C.neoformans والاصابة بـ chromomycosis . يستخدم مع الامفوترسين – ب لعلاج التهاب السحايا بفطر C.neoformans والاصابات الجهازية العميقة بخميرة الكانديدا .

الاعراض الجانبية : يحدث الدواء طفح جلدي وألم بطني واسهال وارتفاع انزيمات الكبد خصوصاً في مرضى عدم الكفاية الكلوية او حينما يعطى مع الامفوترسين – ب ، للدواء سمية على نخاع العظم وقد يؤدي الى نقص كريات الدم البيض والصفائح الدموية .

كابسوفنجين capsofungin

وهو ببتايد دهني نصف مصنع يعرف ايكينوكاندين echinocandin وهو ممثل لمجموعة من مضادات الفطريات التي تثبط تصنيع β-(1,3)-D-glucan احدى مكونات جدار الخلية في الفطريات الخيطية filamentous fungi , للدواء فعالية ضد Aspergillus fumigatus , Aspergillus flavus ,

Aspergillus terreus . ان الدواء لا يمتص من المسلك المعدي المعوي , ويرتبط ببروتينات البلازما بنسبة عالية جداً , وعمر النصف البلازمي له 9-11 ساعة . ويتعرض الى ايض كبدي ولا يطرح في البول .

التأثيرات الجانبية ناجمة عن تحرر الهستامين متضمنة هرش جلدي , حمى , حكة جلدية , قيء , غثيان . ويتطلب انقاص الجرعة في حالة عدم الكفاية الكبدية .

مركبات الأليل امين Allylamines

تتضمن هذه المركبات نافتفين هايدروكلورايد naftifine –HCl وتربنافين هايدروكلورايد – terbinafine HCl وهما مثبطين عكوسين غير تنافسيين reversible noncompetitive inhibitors لانزيم سكولين مونو أوكسجينيز squalene monooxygenase (squalene 2,3-epoxidase) الذي يحول السكولين الى لانوستيرول lanosterol وبالتالي يقل انتاج الاركوستيرول ergosterol مؤثراً على تكوين تصنيع غشاء الخلية الفطريه وعلى وظائف الغشاء، هذه الادوية لها فعل قاتل للفطريات الجلدية وفعل مثبط ضد الخمائر Yeasts . يحضر نافتفين هايدروكلورايد كعلاج موضعي لعلاج الاصابات الجلدية الفطرية واصابات الكانديدا وله فعالية مشابهة لمركبات الازول في هذه الاصابات . تربنافين هايدروكلورايد حضر للاستخدام الموضعي والجهازي (بأعطائه فمياً) في علاج اصابات الجلد والاظافر الفطرية . وعندما يعطى الدواء فمياً فأنه يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 99% ويتجمع الدواء في الانسجة الشحمية والجلد والاظافر ويبقى لاسابيع . اختراق الدواء الى السائل المخي الشوكي ليس اكثر من 10% كما بجب انقاص الجرعة في مرضى عدم الكفاية الكبدية او الكلوية . وعموماً يتم تحمل التربنافين عن طريق الفم بسهولة ولكن قد يسبب اضطرابات المسلك المعدي المعوي وارتفاع انزيمات الكبد .

المضادات الفطرية الموضعية الاستخدام الاخرى

- حضر سكلوبايروكس ciclopirox وهو مشتق للبايريدين pyridine للاستخدام موضعياً في الفطريات والكانديدا الجلدية , الدواء يقتل الفطريات بأثباطه تكون الجزيئات الكبيرة macromolecule .
- تولنافتيت Tolnaftate: دواء فعال في بعض الفطريات الجلدية بالتطبيق الموضعي .
- حامض الانديسايلينك undecylenic acid من الادوية القديمة التي تستخدم في علاج فطريات الجلد كمستحضر موضعي .

تولنافتيت

حامض الانديسايلينك

الأدوية المضادة للطفيليات Anthelmintic drugs

الأدوية المضادة للديدان

تصنف الطفيليات(الديدان)الى ثلاثة مجاميع ، الديدان المدورة nematodes ، الديدان المسطحة trematodes والديدان الشريطية cestodes وغالبا ماتكون الأدوية المستخدمة لعلاج الطفيليات تستهدف مكونا او طريقا أيضيا في الطفليلي وهذا المكون الخلوي او الطريق الايضي اما ان يكون غير موجود فى المضيف او ان تكون خصائصه وحيثياته في المضيف تختلف عما في الطفيلي .

الأدوية التي تستخدم في علاج الديدان المدورة Treatment of nematodes

- **مبندازول mebendazole**

هو واحد من مركبات البنزاميدازولات المصنعة ، له فعالية واسعة ضد العديد من الطفيليات ويعد دواء الاختيار الأول ضد طفيليات الترايكورس ، الديدان الدبوسية ، الاسكارس ،والديدان السطحية ، في اغلب الحالات تصل نسبة الشفاء أكثر من 90 % . يعمل المبندازول من خلال إعاقة اخذ الكلكوز مؤديا الى نضوب مصدر الطاقة للطفيلي كما انه يرتبط بالنبيبات الدقيقة microtubules معيقا النقل الى الجهاز العضلي للطفيلي skeletal transport حيث تطرح الطفيليات المتأثرة به في البراز ، يعطى الدواء على شكل حبوب للمضغ chewable والدواء غير ذائب في الوسط المائي ولا يمتص من الجهاز الهضمي ويمتص القليل منه عند أخذه مع وجبة طعام دسمة ، يتعرض الجزء الممتص منه الى أيض المرور الأول ويتحول الى مؤيضات غير فعالة . المبندازول خال من الأعراض الجانبية تقريبا ولكن ربما يحدث آلام في البطن وإسهال ، ولوجود احتمالية إحداثه للتشوهات الجنينية فيجب عدم إعطائه للحوامل . لعلاج أغلب الطفيليات يعطى على شكل حبوب للمضغ تحوي 100 ملغم مرتين يوميا لعدة أيام اما الديدان الدبوسية فمن الممكن شفائها بجرعة واحدة تعاد بعد 14 يوم . الإصابة بالفليريا filariasis تعالج أحيانا بالمبندازول كخيار ثاني وهنا يجب استمرار العلاج لمدة شهر .

مبندازول

- **بايرانتيل بامويت pyrantel pamoate**

البايرانتيل فعال ضد الإسكارس والديدان الدبوسية والديدان الشصية ، آلية عمله تتضمن غلقه للوصلات العصبية العضلية من خلال تنشيط العمل النيكوتيني وحصول شلل استقطابي depolarizing paralysis حيث تطرح الديدان المشلولة مع البراز .يمتص قليل من الدواء من الجهاز الهضمي لذلك تتعرض الديدان

لتركيز عالي من الدواء ، على أي حال ان الكمية الممتصة منه قد تحدث أعراض جانبية خفيفة مثل الدوار والصداع والحمى والطفح الجلدي . الدواء محضر على شكل معلق او شراب فمي 50 ملغم / مل . من الممكن إعطائه جرعة فمية واحدة ليعطى نسبة شفاء أكثر من 90% لديدان الإسكارس والديدان الدبوسية والديدان الشصية .

بايرانتيل بامويت

- ثايابندازول **Thiabendazole**

وهو أول فرد من مجموعة البنزاميدوزولات دخل الى الاستخدام وهو فعال ضد الديدان الخيطية نوع Strongyloides stercoralis ، واليرقات الجلدية المهاجره custaneous larva migran والمراحل المبكرة لطفيلي Trichinella spiralis

، آلية عمله تشبه المبندازول ، الدواء غير ذائب في الماء تقريبا ويمتص عند إعطائه فميا ويتأيض بإضافة مجموعة الهايدروكسيل في الكبد ويطرح في البول على شكل مقترنات ، يحدث أعراض جانبية منها الغثيان والقشعريرة ،الدوار ، انخفاض الضغط ، الهلوسة ، انخفاض أعداد كريات الدم البيض ، البول البلوري . ان هذه الأعراض قد حدث من استخدام الدواء . الدواء حضر على شكل حبوب للمضغ تحوي 500 ملغم ومعلق فمي 500 ملغم / 5 مل ،ويعطى مرتين يوميا لمدة يومين بعد الطعام لعلاج الديدان الخيطية .

ثايابندازول

- ايفرمكتين **Ivermectin**

الايفرمكتين هو مركب لاكتوني كبير الحلقة macrocyclic له فعالية واسعة ضد الطفيليات خصوصا طفيلي Onchocerca الذي يسبب عمى النهر او عمى السباحة river blindness وكذلك طفيليات اليرقة الجلدية المهاجرة custaneons larva migrans وطفيليات strongyloides ، الدواء يعمل على أقنية الكلورايد فتيؤدي الى زيادة دخول الكلورايد الذي يؤدي الى فرط الاستقطاب hyperpolarization الذي ينجم عنه شلل الطفيلي . الدواء يعطى عن طريق الفم لا يدخل الجهاز العصبي المركزي وليس له تأثيرات

عصبية . يجب عدم إعطائه الى مرضى التهاب السحايا ، لاحتمالية عبوره الى الجهاز العصبي المركزي عند وجود الالتهابات ، وكذلك لا يعطى للحوامل ، الدواء يتميز بعمر نصف طويل وقد يحدث الحمى والصداع وآلام المفاصل وقد يحدث طفح وتورم الغدة اللمفية . يعطى بجرعة 150 مايكروغرام /كغم مرة واحدة يعاد بعد 6-12 شهر .

ايفرمكتين

- داي اثيل كاربامازين **Diethylcarbamazine**

انه احد مشتقات الببرازين ويعد دواء الخيار الأول لعلاج طفيلي filaria وهو أكثر فعالية على microfilaria حيث يعطى لعلاج Onchocerca volvulus كما انه فعال في علاج Wucheria bancrofti و Brugia malayi ، يمتص بشكل سريع بعد الإعطاء الفمي حيث يعطى مع الغذاء ويطرح بشكل سريع عن طريق الجهاز البولي .

يعتقد ان الأعراض الجانبية المصاحبة له تعود الى تفاعلات المريض مع الطفيليات المقتولة ، وان ضراوة الأعراض تعتمد على شدة الإصابة وعدد الطفيليات المقتولة ، تتضمن الأعراض الحمى والقشعريرة والطفح الجلدي والألم العضلي والصداع وزيادة أعداد كريات الدم البيض وربما تحتاج هذه الأعراض إعطاء مضادات الهستامين او الستيرويدات .

ببرازين ستريت piperazine citrate : يستخدم كدواء بديل لعلاج الإصابة بالديدان الدبوسية والإسكارس ، يمتص من الجهاز الهضمي ويحدث أعراض جانبية هضمية وتفاعلات حساسية .

داي اثيل كاربامازين

الأدوية التي تستخدم في علاج الديدان المسطحة Treatment of Trematodes

- **برازكوانتيل Praziquantel**

هو دواء الخيار الأول لعلاج جميع انواع الـ schistosoma والديدان المسطحة الأخرى ، كما ان له فعالية واسعة فهو فعال ضد بعض الديدان الشريطية مثل الدودة الشريطية القزمة H.nana و Cysticercosis ، انه يزيد نفاذية الطفيلي لايونات الكالسيوم مؤديا الى شلل الطفيلي وموته . يمتص البرازكوانتيل بشكل سريع من الجهاز الهضمي بعد الإعطاء الفمي ويعطي ذروة التركيز بعد 1-3 ساعة ويصل السائل المخي الشوكي ويعطي تركيز عالي في الصفراء ، يتأيض بالأكسدة ومؤيضاته غير فعالة وتطرح عن طريق البول والبراز .

الأعراض الجانبية له تتضمن النعاس والصداع والغثيان والطفح الجلدي والدوار والقشعريرة وربما آلام البطن . لا ينصح بإعطائه للحوامل او المرضعات، ولا ينصح باستخدامه لعلاج Cysticercosis في العين لان قتل الطفيلي في العين يؤدي الى تلفها . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 600 ملغم يعطى لعلاج البلهارزيا حبتين – ثلاث حبات في يوم واحد ليعطي شفاء يزيد على 90% ، ويعطى لعلاج Cysticercosis بجرعة 50 ملغم /كغم تقسم على ثلاث جرع يوميا لمدة 15 يوم .

برازكوانتيل

- **اوكسامنكوين Oxamniquine** : هو دواء بديل للإصابة بـ Schistosoma mansoni .
- **بثيونال Bithional** يستخدم كعلاج بديل للديدان المسطحة في الكبد والكلية ولكنه اقل فعالية من البرازكوانتيل .

الأدوية التي تستخدم لعلاج الديدان الشريطية Treatment of cestodes

- **نكلوزمايد Niclosamide**

ان النكلوزمايد هو دواء الاختيار الأول لأغلب الديدان الشريطية انه يثبط الفسفرة التأكسدية oxidative phosphorylation في مايتوكوندريا الديدان الشريطية . ويقتل رأس الدودة scolex والقطع الأخرى ولكن لا يؤثر على البيوض ، تظهر الديدان المقتوله في البراز ، ويفضل إعطاء الملينات قبل النكلوزمايد لتسهيل طرح الديدان . لا ينبغي ان يستخدم الدواء إذا كان هناك انسداد في الأمعاء . الدواء لا يمتص عند

إعطائه فميا ، ويحث أعراض جانبية مثل الغثيان وألم البطن والحكة بنسبه قليلة جدا من المرضى . الدواء محضر على شكل حبوب للمضغ تحوي 50 ملغم . البالغين والأطفال اكبر من 8 سنوات يعطون جرعة 2 غرام لعلاج الدودة الشريطية البقرية ودودة الخنزير الشريطية والدودة الشريطية للأسماك Diphyllobothrim latum .

نكلوزمايد

- **ألبندازول Albendazole**

وهو أيضا من مجموعة البنزاميدازولات وله نفس آلية فعلها في الديدان المدورة . يستخدم لعلاج الإصابة بالديدان الشريطية خصوصا Cysticercosis الطور اليرقي للدودة الشريطية للخنزير وكذلك الأكياس المائية التي تحدثها Echinococcus granulosis . يزداد امتصاص الألبندازول من الجهاز الهضمي عند إعطائه مع الوجبات الدسمة . ويتعرض الى أيض المرور الأول بنسبة عالية ويتضمن أيضه تكوين السلفوكسيدات التي تملك هي الأخرى نفس فعالية الدواء . يطرح الألبندازول ومؤيضاته في البول بشكل رئيسي عندما يستخدم الألبندازول لعلاج الديدان المدورة من(يوم - ثلاثة أيام) فان أعراضه الجانبية قليلة تمثل بالصداع والغثيان . ولكن حينما يستخدم لعلاج الأكياس المائية (عدة أشهر) فقد يرتفع خطر سمية الدواء على الكبد وعلى مكونات الدم. كما ان فعله القاتل ليرقات الديدان الشريطية قد يصاحبه تفاعلات حساسية ، لا يعطى الدواء للحوامل ولا للأطفال بعمر اقل من 2 سنة .(استخدامات مضادات الطفيليات تظهر في جدول رقم 52)

ألبندازول

جدول رقم 52 : مضادات الطفيليات وعلاج كل نوع من الطفيليات

التصنيف	الطفيليات	الدواء
Intestinal nematodes الديدان المدورة المعوية	Strongylodies stercoralis الديدان الخيطية (threadworm)	ثايابندازول ، ايفرمكتين
	Trichuris trichura الديدان السوطية (whipworm)	مبندازول
	Enterobius vermicularis الديدان الدبوسية (pine worm)	ميندازول او بابرانتيل بامويت ، البندازول
	ديدان الاسكارس (الديدان المدورة) الصفر Ascaris lumbricoides (round الخراطيني worm)	مبندازول او بابراتيل بامويت او البندازول
	الديدان الشصيه Nector americanus and Ancylostoma duodenale	مبندازول او بابرانيل بامويت ، البندازول
	Trichostrongylus انواع الترايكوسترونجلس species	بايراتيل بامويت او ثايابندازول
Extraintestinal nematodes الديدان المدوره خارج الامعاء	Wuchereria bancrofti , W . malayi , loa loa	داي اثيل كاربامازين ،ايفرمكتين
	Onchocerca volvulus	ايفرمكتين
	Dracuculus medinesis (guinea worm دودة غينيا	مبندازول
	Trichinella spirals (trichinosis)	مبندازول ،البندازول
	Larva migrans (creeping اليرقة المهاجرة eruption)	ثايابندازول او داي اثيل كاربامازين
Trematodes الديدان المسطحة	Schistosoma haematobium S. japonicum , S.mekongi , دودة البلهازيا S. mansoni	برازكوانتيل
	Clonorchi sinesis	برازكوانتيل
	Fasciola hepatica	بثيانول
Cestodes الديدان الشريطية	Diphylobothrium latum , Taenia saginta , Taenia solium , Dipylidium caninum	نكلوزمايد او برازكوانتيل
	Hymenolepsis nana الديدان القزمة (dwarfworm)	برازكوانتيل او نكلوزمايد
	Cysticerus cellulosae	برازكوانتيل او البندازول
	Echinoccus granulosus	البندازول

Antiprotozoal drug الادوية المضاده للطفيليات وحيدة الخليه (الأوالي)

علاج الاصابة بالاميبا

الاميبا طفيلي وحيد الخلية يصيب الامعاء ويوجد هذا الطفيلي Entamoeba histolytica في الامعاء بشكلين الكيس Cyst والتروفوزويت Trophozoite ، يغزو الترفوزويت المتحرك ظهارة

الامعاء ويحدث التهاب الامعاء وقد يغزو عبر الدم كل من الكبد والرئة والدماغ مؤديا لحدوث الخراج الاميبي amebic abscess وتحت الظروف غير الجيدة فان الترفوزويت يحيط نفسه بغلاف ويتحول الى كيس Cyst .

لذا فان ادوية الاميبا تقسم الى قسمين ، القسم الاول هي الادوية التي تعمل على تجويف الامعاء والقسم الثاني تلك التي تعمل على الانسجة .

-1 الادوية التي تعمل على تجويف الامعاء Drug acting in the lumen

هذه الادوية تعمل بشكل مباشر على الطفيلي في تجويف الامعاء وهي قليلة الامتصاص من الامعاء وتستخدم بشكل رئيسي لعلاج اصابة الامعاء .

وتتضمن هذه الادوية الهايدروكسي كوينولين المهلجية Halogenated hydroxy quinolines و دايلوكسنايد فيورويت diloxanide furoate و باروموميسين paromomycin .

- ايودوكوينول Lodoquinol

وهو هايدروكسي كوينولون وهو دواء قاتل لطفيليات الاميبا ويؤثر على التروفوزويت والاكياس داخل الامعاء ، يعتقد انه يثبط انزيمات طفيلي الاميبا كما انه يهلجن بروتينات الطفيلي ، يمتص جزئيا من الامعاء وربما يؤدي الى زيادة كمية اليود في الدم ، تسجل عليه اعراض جانبية منها الطفح الجلدي والاسهال ، واعتلال عصبي neuropathy وربما يحدث اعتلال العصب البصري عند الاستخدام المطول للدواء لذا يجب تجنب استخدامه لفترة طويلة وقد أوقف استخدامه في العديد من الدول .

ايودوكوينول

- دايلوكسنايد فيوريت diloxanide furoata

وهو دواء فعال ضد طفيلي الاميبا داخل الامعاء . يقتل التروفوزويت بشكل مباشر ، يتحلل استر الفيورويت مائيا في الامعاء ويحرر الدايلوكسنايد الذي تكون فعاليته اقل من الدايلوكسنايد فيورويت . وبالرغم من ان الدايلوكسنايد يتحرر في الامعاء ويمتص ولكن لم يثبت ان له فعالية في الاصابات الاميبية النسيجية ، ويطرح الدايلوكنسايد الممتص في البول ، يعطى الدواء بجرعة 500 ملغم ثلاث مرات يوميا لمدة 5-10 ايام ، الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 500 ملغم وايضا على شكل مستحضرات مع التينايديزول 250 ملغم / 150 ملغم او 500 ملغم /300 ملغم ومع الميترينادوزول 250 /200 ملغم و 500 ملغم /400 ملغم .

- باروموميسين paromomycin

وهو من مجموعة الامينوكلايكوسيدات فعال فقد في الاميبيا المعوية . وانه دواءا بديلا للبارموميسين ، وله افعال دوائية اخرى ضد cryptosporidia ، تمتص نسبة قليلة منه عند اعطائه عن طريق الفم والكمية الممتصة تطرح عن طريق البول ، يعتقد ان تأثيره على الاميبا ناجم عن تأثيره على الغشاء الخلوي ، اعراضه الجانبية تشمل الآلام المعدية المعوية والاسهال .

2-الادوية التي تعمل على الاميبا النسيجية Drugs acting on tissue amoebiasis

وقد تقسم هذه المجموعة الى قسمين :

أ- الادوية التي تؤثر على الاميبا المعوية والنسيجية ويضم نايتروميدوزولات nitrodazoles مثل (تينيدازول tinidazole ، ميترونيدازول metronidozole ، سكنيدازول secnidazole ، اورنيدازول ornidazole ، ساترانيدازول satranidazole) .

ب- الادوية التي تؤثر على الاميبا النسيجية مثل كلوروكوين chloroquine .

- ميترنيدازول metronidazole

وهو من مجموعة النايتواميدوزولات بدأ استخدامه عام 1959 لعلاج طفيلي الترايكوكونس trichomonas ووجد لاحقا انه فعال ضد الاميبا ، له فعالية واسعة ضد الاوالي مثل الجارديا والترايكومونس والاميبا كما ان الكثير من الجراثيم اللاهوائية مثل B. fragilis ، Fusobacterium ، Clostridium perfringens ، Clostridium difficile حساسة له كما ان جرثومة الـ Helicobacter pylor حساسة له ايضا وكذلك المكورات السبحية اللاهوائية .

لوحظ ان مجموعة النايترو في المركب تختزل ببعض redox proteins الموجود في الجراثيم اللاهوائية فقط الى جذر نايتروجين الذي يتلف الحامض النووي للجرثومة وبعض الجزيئات الكبيرة الاخرى ، الدواء يمتص من الامعاء وكمية منه لا تمتص وتصل الى القولون . يتوزع الدواء بشكل واسع في الجسم ويعطى تراكيز علاجية في الافرازات المهبلية والسائل المنوي واللعاب والسائل المخي الشوكي. يتأيض الدواء في الكبد بالاكسدة ثم الاقتران بحامض الكلوكورونيك ويطرح في البول . عمر النصف للدواء 8 ساعات .الاعراض الجانبية للميترونيدازول تتضمن فقدان الشهية ،الغثيان ،طعم معدني في الفم ،مغص معوي ، اما الاعراض الاقل شيوعا فتتضمن الصداع وجفاف الفم والدوار والطفح الجلدي ، عموما اعطاء الدواء لفترة طويلة قد يحدث اعتلال الاعصاب المحيطية واختلاجات .

لا ينبغي ان يعطى الدواء عند وجود الامراض العصبية وفي الاشهر الاولى من الحمل وللمدمنين على الكحول . الدواء محضر على شكل حبوب200 و500 ملغم ومعلق 200 ملغم /5 مل عن طريق الفم (على شكل بنزويل ميترونيدازول) و 500 ملغم / 100 مل للاعطاء الوريدي .

يستخدم الدواء لعلاج الاميبا ، الجارديا giardiasis ، الترايكومونس المهبلي Trichomonas الاصابة بالبكتريا اللاهوائية ، علاج التهاب الامعاء والقولون الغشائي الكاذب Pseudo membranous enterocolitis الاصابة بالجراثيم H. pylori كجزء من العلاج الثلاثي او الرباعي للقرح الهضمية . كما يستخدم لعلاج الاصابة بدورة غينيا Guinea worm infection .

ميترنيدازول

- تينيدازول Tinidazole

وهو يشابه الميترونيدازول من حيث الفعالية باستثناء ان ايضه ابطأ وعمر النصف له يصل الى 12 ساعة وفترة فعله اطول لذا يستخدم كجرعة مفردة للعلاج ، او جرعة واحدة يوميا . كما ان بعض الدراسات السريرية اظهرت ان التينيدازول اكثر فعالية من الميترونيدازول في علاج الاميبا ، كما ان تحمل المريض له افضل والاعراض الجانبية اقل حيث يحدث طعم معدني في الفم في 2% من المرضى وغثيان في 1% وطفح جلدي في 0و2 % من المرضى . التينيدازول محضر على شكل حبوب تحوي 300 ، 500 ،1000 ملغم ومحلول للتسريب الوريدي 800 ملغم / 400 مل . يستخدم لعلاج الاميبا بجرعة مفردة يوميا مقدارها 2 غم لمدة 3 ايام والاطفال 30-50 ملغم /كغم / يوم ، كما قد يعطى للبالغين بجرعة 600 ملغم مرتين يوميا لمدة 5-10 ايام .

في علاج الترايكومونس والجادريا يعطى بجرعة 2 غم جرعة مفردة او 600 ملغم جرعة مفردة يوميا لمدة 7 ايام .

وفي الاصابة بالجراثيم الهوائية يعطى علاجيا بجرعة 2 غم ابتداءاً ومن ثم 500 ملغم يوميا لمدة 5 ايام كما يعطى وقائيا بجرعة 2 غم جرعة مفردة قبل جراحة القولون والمستقيم . في علاج H. pylori يعطى بجرعة 500 ملغم مرتين يوميا لمدة 1-2 اسبوع كجزء من العلاج الثلاثي .

تينيدازول

- سكنيدازول Secnidazole

له نفس فعالية الميتروبندازول ، امتصاصه بعد الاعطاء الفمي اسرع ، لكن الايض ابطأ ، عمر النصف 17-29 ساعة . حيث بعد 48 ساعة من جرعة 2 غم يبقى تركيزه في الدم اعلى من التركيز المثبط

الادنى MIC ضد الجراثيم الحساسة ، وعند اعطائه بجرعة 2 غم جرعة مفردة لوحظ ان نسبة الشفاء مساوية لاعطاء عدة جرع من الميترونيدازول والتينيدازول . الاعراض الجانبية تحدث في 2-10 % من المرضى وهي مشابهه للاعراض الجانبية للمترونيدازول يعطى بجرعة 2 غم جرعه مفردة لعلاج الاميبا المعدية والجارديا والترايكوموناس المهبلي والتهاب المهبل البكتيري ويعطى بجرعة 5ر1 غم / يوم لمدة 5 ايام في علاج الخراج الاميبي الكبدي . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 500 و 1000 ملغم .

سكنيدازول

- اورنيدازول Ornidazole

فعله مشابه للميترونيدازول لكن ايضه ابطأ وعمر النصف له 12-14 ساعة . الجرعة وفترة العلاج لحالات الاميبا المعوية والجارديا والترايكوموناس المهبلي والاصابة بالجراثيم اللاهوائية والتهابات المهبل البكتيرية مشابهة للتينيدازول ، كما ان الاعراض الجانبية مشابهة للتينيدازول ايضا . الدواء محضر على شكل حبوب 500 ملغم ومعلق 125 ملغم / 5 مل وفيالات للتسريب الوريدي تحتوي 500 ملغم / 100 مل .

- ساترانيدازول Satranidazole

وهو عضو اخر من مجموعة النايتروواميدازولات له عمر نصف 14 ساعة ومن ايجابياته انه اقل احداثا للاعراض الجانبية حيث لا يحدث غثيان ولا قيء ولا طعم معدني في الفم ولا يحدث اعراضا عصبية ، يعطى بجرعة 300 ملغم مرتين يوميا لمدة 3-5 ايام لعلاج الاميبا المعوية ، ويعطى على شكل جرعة مفردة 600 ملغم لعلاج الجارديا والترايكوموناس المهبلي . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 300 ملغم .

- امتين Emetine

وهو قلويد يستخلص من Cephaelis ipecacuanha يحدث القيء ، الامتين قاتل لطفيلي الاميبا بشكل مباشر يقتل التروفوزويت ولكن ليس له تأثير على الكيس cyst يعمل من خلال اثباته تصنيع البروتين بايقاف انتقال tRNA- aminoacid من جانب الى جانب في الرايبوسومات . انه ينظف الامعاء من التروفوزويت عن اعطائه في الدزنتري الحاد وتختفي الاعراض خلال 1-3 ايام ، كما انه فعال في علاج الخراج الاميبي الكبدي ، الاميتين لا يعطى فميا لانه يحدث القيء ولكنه يعطى تحت الجلد او في العضل 60 ملغم مرة واحدة يوميا ولا يعطى اكثر من 10 ايام بحال من الاحوال ، انه يتراكم في الكبد والكلى والطحال والرئة حيث يطرح في البول ويستمر طرحه 1-2 شهر ، ولا ينبغي ان

يعطى مرة اخرى الا بعد مرور 6 اسابيع على فترة العلاج الاولى ، الاعراض الجانبية عالية . يحدث موضعيا التخريش والالم والتصلب وافات اكزما في منطقة الحقن . يحدث القيء مركزيا حيث يحفز قداح المتقبل الكيمياوي CTZ ، غير ان القيء الاول عند اول جرعة فمية يحدث نتيجة التخريش المعدي . يحدث تقلصات بطنية واسهال وضعف وتشنج عضلي كما يحدث انخفاض الضغط وسرعة النبض والتهاب عضل القلب ويجب ان يخلد المريض الى الراحة خلال فترة العلاج ، كما يجب عدم اعطائه لمرضى القلب او الكلى، وبناءا على الاعراض اعلاه فان الأمتين من النادر استخدامه اليوم ، الدواء محضر على شكل حقن 60 ملغم /2 مل .

الداي هايدرو امتين : وهو مشتق نصف مصنع للامتين ومساوي له في الفعالية ولكنه اقل منه تراكما واقل احداثا للاعراض الجانبية القلبية ويفضل على الامتين ، الدواء محضر على شكل امبولات 30 ملغم / 1 مل ويعطى بجرعة 60-100 ملغم مرة واحدة يوميا لفترة لا تزيد على 10 ايام .

امتين

- الكلوروكوين Chloroquine

ان الكلوروكوين يقتل التروفوزويت لطفيلي الاميبا ويتركز بكثافة في الكبد لذا يستخدم في علاج الخراج الاميبي الكبدي ، انه يمتص بشكل كامل من الجهاز الهضمي ولا يتركز في جدار الامعاء وغير مؤثر في الاميبا المعوية والدزنتري المخترق Invasive dysentery .

ولان الدواء يتمتع بالامان لذا يعطى مباشرة او بعد اعطاء الميترونيدازول حيث ينبغي اعطاء دواء يعمل على الاميبا المعوية مع الكلوكورين للقضاء على الاصابة المعوية عند علاج الخراج الاميبي الكبدي، يعطى الكلوركوين بجرعة 600 ملغم لمدة يومين ثم 300 ملغم يوميا لمدة 2-3 اسابيع . وقد اقتصر استخدامه الان فقط حينما لا يكون الميترونيدازول مؤثرا .

كلوروكوين

علاج الاصابة بالجادريا Drugs for Giardiasis

ان طفيلي Giardia lambila هو طفيلي وحيد الخلية له مرحلتين حياتيتين هي التروفوزويت ثنائي النواة الذي يحتوي على اربعة اسواط والكيس رباعي الانوية . هذا الطفيلي الذي تحدث الاصابة به عن طريق الفم قد يتواجد في الامعاء دون ان يحدث اعراضا وقد يحدث اسهالا شديدا وتعالج الاصابة بالعديد من الادوية ومنها

3- **الميترونيدازل** 200 ملغم ثلاث مرات يوميا (وللاطفال 15 ملغم / كغم/يوم) لمدة 7 ايام وقد يعطى **التينيدازول** 600 ملغم يوميا لمدة 7 ايام 1 و2 غم جرعة مفردة ، كما يعطى السكنيدازول 2 غم جرعة مفردة .

4- ميباكرين mepacrine

ويعطى بجرعة 100 ملغم ثلاث مرات يوميا لمدة 5 ايام ولكن لاعراضه الجانبية من النادر ان يستخدم اليوم .

علاج الاصابة بالترايكوموناس المهبلي Drugs for Trichomoniasis

وهو طفيلي وحيد الخلية ذو اسواط يحدث التهاب المهبل والاشفار المهبلية vulvovaginitis ويعالج بالادوية التالية : ميترونيدازول 400 ملغم ثلاث مرات يوميا لمدة 7 ايام او تينيدازول 600 ملغم يوميا لمدة 7 ايام او 2 غرام جرعة مفردة .

كما يستخدم سكنيداول 2 غم جرعة مفردة . وان الشفاء بهذه الادوية يصل الى اكثر من 90 % . ان استخدام ادوية موضعية على شكل تحاميل للقضاء على الطفيلي قد يكون مطلوبا .

علاج الملاريا Drugs for Malaria

الملاريا مرض يحدثه طفيلي وحيد الخلية من جنس plasmodium وفيه اربعة انواع

P.malariae , P.ovale , P.vivax , P.falciparum

تقسم ادوية الملاريا الى قسمين

- الادوية القاتلة للشايزونت في الانسجة Tissue schizonticides

وتضم بريماكوين primaquine ، كلوركونايد (بروكوانيل) (chlorguanide (proguanil

- الادوية القاتلة للشايزونت في الدم Blood schizonticides

وتضم الكنين quinine ، كلوروكوين chloroquine مفلوكوين mefloquine ، ارتمسينين Artemisinin وخليط بايريميثامين – سلفادوكسين pyrimethamine – sulfadoxine .

الادوية القاتلة للشايرونت في الانسجة Tissue schizonticides

- بريماكوين Primaquine

وهو الاكثر فعالية من بين افراد مجموعة 8- امينو كوينولين حيث يقتل المراحل خارج كريات الدم الحمر لنوع P. flaciparum و P. vivax والشكل خارج كريات الدم الحمر الثانوي للاصابة بنوع P. vivax و P. ovale المعاودة والتي ربما تبقى كامنة في الكبد بعد القضاء على اشكال الطفيلي في كريات الدم الحمراء . كما ان جميع الاشكال الجنسية (الكميتات) للانواع الاربعة من جنس البلازموديوم تقتل في الدم لهذا يمنع من انتقال المرض الى البعوض ، على أي حال ان الدواء غير فعال ضد المراحل التي تقطن كريات الدم الحمر لطفيلي الملاريا لهذا قد يستخدم مع الادوية القاتلة للشايزونت مثل الكنين والكلوكورين والمفلوكوين، البرايماكوين يمتص بشكل جيد بعد اعطائه فميا ولا يتركز في الانسجة ويتأيض سريعا بالاكسدة لعدة مركبات اشيعها المزالة الأمين ، وتطرح مؤيضاته في البول . يحدث البريماكوين اعراض جانبية قليلة ، يحدث فقر دم تحللي في المرضى الذين لديهم نقص وراثي في G-6PD ، الجرع العالية تحدث اضطرابات هضمية خصوصا عند اعطائه مع الكلوركوين ، ويجب عدم اعطاء الدواء للحوامل .

HN NH2 N O

بريماكوين

- الكلوركونايد (بروكوانيل) Chlorguanide (Proguanil)

وهو دواء مضاد للملاريا بطيء الفعل يستخدم لاثباط وليس لعلاج الملاريا تأثيره يعود لمضاددته لحامض الفوليك ، من مساوئه الدواء تتطور ضده مقاومة من قبل البلازموديوم ومن فوائده انه دواء امين ، لايعطى الدواء مع البريماكوين لانه يثبط ايضه ويرفع منسوبه ويزيد سميته .

H H H N N N CH3 NH NH CH3 Cl

بروكوانيل

الادوية القاتلة للشارنزونات في الدم Blood schizonticides

- الكنين Quinine

من النادر ان يستخدم بمفرده بسبب الاعراض الجانبية , يقتل مراحل الطفيلي في كريات الدم الحمر . يستخدم عن طريق الفم ويتوزع بشكل جيد في الجسم ويعبر المشيمة الى الجنين . ان الاعراض الجانبية للدواء تتضمن متلازمة التسمم بالكنين cinchonism المتلازمة التي تسبب الغثيان والقيء وطنين الاذن

والدوار ، يقتصر استخدامه اليوم بأعطاءه مع الادوية الاخرى في الاصابة بالنوع P.falciparum المقاومة للكلوركوين بسبب سرعة عمله .

كنين

- الكلوركوين Chloroquine

وهو 4- امينوكوينولين فعال جداً ضد مراحل الطفيلي في كريات الدم الحمراء ، يمتص بشكل سريع وكامل من الجهاز الهضمي ويتركز في الكبد , ويعد دواء الاختيار الاول في علاج مراحل P.falciparum في كريات الدم الحمر لكنه اقل تأثيراً ضد P.vivax . انه فعال بشكل خاصة ضد المراحل اللاجنسية للطفيلي كما انه فعال في علاج الاميبا النسيجية (خارج الامعاء) وله فعلاً مضاداً للالتهابات حيث يستخدم في علاج التهاب المفاصل الرثوية (الروماتزميه) .

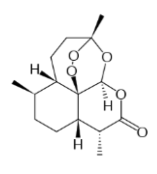
- مفلوكوين Mefloquine

انه دواء فعال خصوصاً في P. falciparum متعددة المقاومة ، يمتص بشكل جيد بعد الإعطاء الفمي ويتركز في الكبد والرئة , عمر النصف له طويل (17يوم) ، يتعرض الدواء الى الايض ويطرح بشكل رئيسي عن طريق البراز ، من اعراضه الجانبية الغثيان والقيء والدوار وفقدان التركيز والهلوسة والكآبة وقد يحدث تغيرات في تخطيط القلب خصوصاً عند إعطائه مع الكنين او الكوندين .

مفلوكوين

- ارتمسينين Artemisinin

وهو مستخلص نباتي يستخدم في علاج نوع P.falciparum المتعدد المقاومة . تتضمن آلية عمله انتاج جذوره حرة داخل الفجوات الغذائية للطفيلي، كما يعتقد انه يرتبط مع بعض البروتينات ويؤدي الى اتلافها . استخدم في الطب الصيني وحضرت منه مستحضرات فمية ومستقيمية ووريدية . لكن قصر نصف العمر يجعله غير مفيد كعلاج وقائي . يتأيض الدواء في الكبد ويطرح في الصفراء . اعراضه الجانبية تتضمن الغثيان والقيء والاسهال ولكنه يعد أميناً غير ان الجرع العالية قد تحدث سمية عصبية واستطالة فترة QT في تخطيط القلب .



ارتمسينين

- باريميثامين   Pyrimethanine

يستخدم كخليط مع السلفادوكسين للعلاج والوقاية من P.falciparum المقاومة للكلوركين وهو بطيئ الفعل , آلية عمله تتضمن غلق أنزيم مختزل داي هايدرو حامض الفوليك dihydrofolic acid reductase الذي يحتاجه الطفيلي لصناعة الـ tetrahydrofolate ومن ثم تصنيع البيورينات والبايرامدينات . يجب عدم اعطاء الدواء للحوامل لاحتمالية التأثير الماسخ للاجنة . فعال في علاج P. falciparum , وعند خلطه مع السلفنميدات يستخدم ضد الاصابه بالنوع P. malaria والاصابة بـالتوكسوبلازما Toxoplasa gondii.

باريميثامين

علاج الاصابة بطفيلي الليشمانيا Drugs for Leishmaniasis

تعالج الليشمانيا الاحشائية (الكلاأزار) التي يسببها طفيلي Leishmania donovani بمركبات الانتيمون مثل ستيبوكلوكونيت الصوديوم sodium stibogluconate , و مركبات الديامين Diamidine مثل البنتامدين pentamidine وادوية اخرى مثل الامفوترسين - ب و الكيتوكونازول ، اما الليشمانيا الجلدية فتعالج بالستيبوكلوكونيت صوديوم والميباكرين mepacrine .

علاج الليثماينا الاحشائية

- ستيبوكلوكونيت الصوديوم Sodium stibogluconate

وهو دواء الاختيار الاول في الكلاأزار , آلية عملة وسميته لاماستكويت الليشمانيا amastigotos يعتقد انها تتم من خلال اثباطه الانزيمات المعتمدة على مجموعة SH ، كما انه يغلق تحلل الكلايكوجين واكسدة الاحماض الشحمية . الدواء ذائب في الماء لا يمتص عن طريق الفم ويمتص بسرعة عند اعطائه في العضل , ويطرح غير متأيض في البول خلال 6-12 ساعة ونسبة قليلة منه تدخل الانسجة وتبقى لفترة طويلة وتتراكم بالجرع المتكررة . ينصح بأعطائه 20 ملغم / كغم يومياً عن طريق العضل (اقصى جرعة يومية 850 ملغم) او في الوريد لمدة 20-30 يوم او اكثر ، وبالإمكان التحكم في فترة العلاج بناءاً على الاستجابة السريرية .

اعراضه الجانبية تتضمن الألم في منطقة الحقن واضطرابات معدية معوية ولا نظامية القلب . ربما يحدث تلف كلوي او كبدي ويجب تقييم وظائف الكبد والكلية خلال فترة العلاج .

ستيبوكلوكونيت الصوديوم

- بنتامدين Pentamidine

وهو دواء فعال ضد L. donovani وكذلك طفيليات التريبانوسوما و Pneumocystis carinii وبعض البكتريا والفطريات . يعتقد انه يثبط انزيم topoisomerase II ويتداخل مع تحلل الكلايكوجين الهوائي .

الجرعة 4 ملغم بالحقن العضلي العميق او الحقن الوريدي البطيء (1 ساعة) بين يوم واخر لمدة 5-25 اسبوع وقد اظهرت بعض الدراسات ان اربعين حقنه تعطى نسبة شفاء 98% . بعد امتصاص الدواء من منطقة الحقن فانه ينتشر سريعاً في الانسجة خصوصاً الكبد والكلى ويبقى لاشهر حيث يطرح ببطئ في البول كدواء غير متأيض . اختراق الدواء للدماغ ضعيف , سمية الدواء عالية حيث انه يسبب تحرر الهستامين محدثاً انخفاض الضغط ووهط collapse قلبي وعائي وضيق النفس وخفقان خصوصاً بعد الحقن الوريدي . وهذه الاعراض اخف في الحقن العضلي , لكن الحقن العضلي قد يحدث تنخر الانسجة في منطقة الحقن necrosis . الاعراض الجانبية الاخرى تشمل الطفح الجلدي , التداخل الذهني , تلف كبدي وكلوي , تغيرات في تخطيط القلب ولانظامية القلب . كما انه قد يتلف خلايا بيتا في البنكرياس مؤدياً الى تحرر الانسولين وانخفاض السكر وقد يحدث حالات سكر من النوع المعتمد على الانسولين في بعض الحالات المعالجة به . يستخدم لعلاج الكلاأزار في بعض البلدان عند فشل الستيبوكلوكونيت.

بنتامدين

-كما تستخدم ادوية اخرى في علاج الليشمانيا الاحشائية ومنها الامفوترسين- ب و كيتوكونوزول وغيرها .

علاج الليشمانيا الجلدية

- الستيبوكلوكونيت صوديوم stibogluconate

ويعطى بحقن 2 مل من (100 ملغم ستيبوكلوكونيت / مل) حول القرحة الجلدية .

- الميباكرين mepacrine

حيث تذاب 100 ملغم في 2 مل وبالامكان حقنها في القرحة ، الحقن مؤلم .

- استخدم حقن محلول الملح الفسلجي لعلاج قرح الليشمانيا الجلدية .

الادوية المضادة للسرطان Anticancer drugs

السرطان هو نمو غير مسيطر عليه للخلايا يتميز بغزو invasion الانسجة المجاورة والانبثاث methastastis للانسجة البعيدة . تختلف الاورام في سرعة نموها وقدرتها على الغزو والانبثاث واستجابتها للادوية . تستخدم الجراحة والمعالجة الاشعاعية في العلاج التي قد تشفي بعض الاورام ولكن يبقى العلاج الكيمياوي ضرورياً في الكثير من السرطانات خصوصاً تلك التي حصل لها انبثاث لانسجة عديدة ، وعموماً هناك العديد من المبادئ الاساسية التي ينبغي ان نضعها في البال عند استخدام الادوية المضادة للسرطان .

المبادئ الاساسية في معالجة السرطان :-

1- ان الخلية السرطانية هي خلية لها مدى غير محدود على الانقسام لذا فأن كفائة الدواء المضاد للسرطان تعتمد على قابليته على قتل جميع الخلايا السرطانية حيث ان بقاء اي كمية من الخلايا السرطانية يؤدي الى معاودة المرض .

2- ان الخلايا السرطانية قد تنمو في الجسم في اماكن لا يصلها تركيز علاجي من الدواء لذا فأن بعض انواع طرق الاعطاء مثل الاعطاء الشوكي قد يكون مهماً في بعض سرطانات الجهاز العصبي المركزي .

3- ان الزرع النسيجي والتجارب المختبرية اظهرت اهمية منحنى الجرعة – الاستجابة لذا فعند تحديد الجرعة الكافية adequate dose يجب ان يكون قد اخذ بالاعتبار تركيز الدواء بعد اعطاء هذه الجرعة وفترة تعرض الورم للدواء drug exposure ، وتحديد عدد مرات حقن الدواء بناءاً على التركيز وفترة التعرض المطلوبة .

4- اغلب ادوية السرطان تتميز بدليل علاجي واطئ low therapeutic index ، كما ان آلية عملها غير خاصة او انتقائية بالخلايا السرطانية , لذا فأن الخلايا التي تتميز بالانقسام السريع يتلفها الدواء ايضاً مثل (نخاع العظم , المبايض , الخصى , ظهارة الفم , بصيلات الشعر) .

5- يعتقد ان الجرعة العالية المتقطعة اكثر فعالية من الجرع القليلة المعطاة بشكل يومي مستمر . ان المنهج المتقطع يعطي وقتاً لاعادة بناء انسجة المريض الطبيعية بين فترات العلاج .

6- غالباً تستخدم خلطات من عدة ادوية للعلاج وهي اكثر تأثيرا من استخدام الادوية المفردة ذلك لان لكل واحد منها آلية عمل مختلفة وسميه مختلفة لذا فأن كل واحد من الممكن اعطائه بجرعة اقل من اقصى جرعة للتحمل.

7- من الافضل اعطاء العلاج وما زال هناك عدد صغير من الخلايا السرطانية (عبء ورمي قليل low tumor burden) حيث مازال الورم لم يغزو الانسجة الاخرى ولم يحصل له انبثاث في الجسم ومقاومته للادوية قليلة.

8- تستخدم عدة اساليب علاجية مثل الجراحة والعلاج الاشعاعي radiotherapy فضلاً عن العلاج الكيمياويchemotherapy لعلاج السرطان للحصول على نسبة نجاح عالية.

وقد تقسم مضادات السرطان على اساس انها قد تؤثر على الخلايا السرطانية في اي مرحلة كانت cell cycle independent مثل الكلورمبيوسيل والملفيلان او انها تؤثر على مرحلة مفيد من مراحل انقسام الخلية وكما يظهر في جدول 53.

جدول رقم 53 : مراحل انقسام الخليه التي تؤثر عليها الادويه المضاده للسرطان

المرحلة	الادوية التي تؤثر عليها	الملاحظات
مرحلة G_2	بليومايسين ، سايكلوفوسفمايد	G0: مرحلة الراحة G_1: مرحلة تهيئة الخلية لاستنساخ DNA S : مرحلة استنساخ الحامض النووي DNA G_2 : مرحلة التحضير للانقسام الفتيلي Mitosis M : مرحلة الانقسام الفتيلي
مرحلة M	فنبلاستين ، فنكرستين	
مرحلة G_1	6- ميركابتوبيورين ، مايتومايسين- سي	
مرحلة S	ميثوتركسيت ، سايكلوفوسفمايد 5- فلورويوراسيل ، دوكسوروبسين مايتومايسين - سي	
مرحلة G_2	دوكسوروبسين - سي	

تصنيف مضادات السرطان

1- الأدوية المؤيكلة alkylating drugs :

وتضم ميكلورايثامين mechlorethamine , سايكلوفوسفمايد cyclophosphamide , ايفوسفمايد ifosfamide , ميلفالان melphalan , مركبات النايتروزويوريز nitrosourease [وتضم كارموستين carmustin (BCNU) و لومستين lomustine (CCNU) وmethyl-CCNU], ودواء كلورمبيوسيل chlorambucil و بسلفان busulfan .

ميكلورايثامين سايكلوفوسفمايد ايفوسفمايد ميلفالان

كارموستين كلورمبيوسيل بسلفان

2- مضادات الايض antimetabolites

وتضم :-

- مضادات حامض الفوليك مثل الميثوتراكسيت methotrexate

- مضادات البيورينات purins مثل 6- ميركابتوبيورين mercaptopurine -6 و6- ثايوكوانين -6 thioguanine و ازاثايوبرين azathioprine .

- مضادات البايرامدينات pyramidines مثل 5- فلوروويوراسيل fluorouracil -5 وسايتارابين او سايتدين ارابينوسايد (cytarabine) cytosine arabinoside .

6- ميركابتوبيورين 6- ثايوكوانين ازاثايوبرين

5- فلوروويوراسيل ميثوتركسيت سايتارابين (سايتدين ارابينوسايد)

3- المضادات الحيوية antibiotics

وتضم اكتينومايسين– د (دكتينومايسين) actinomycin-D (Dactiomycin) و دوكسوروبسين doxorubicin و دونوروبسين daunorubicin وبليوماسين bleomycin (مايتومايسين – سي mitomycin C) .

اكتينومايسين– د دوكسوروبسين

دونوروبسين بليوماسين

4- مثبطات النبيبات الدقيقة microtubules inhibitors

وتضم قلويدات نبات vinca (تضم فنكرسين (اونكوفين) vincristine وفينبلاستين vinblastine) وكذلك مجموعة تاكسان Taxanes (تضم باكليتاكسيل paclitaxel و دوسيتوكسيل docetaxel) .

فنكرسين فينبلاستين

باكليتاكسيل دوسيتوكسيل

5-ادوية اخرى وتضم بروكاربازين procarbazine , ل- اسبراجنيز L-asparginase , سسبلاتين cisplatin , كاربوبلاتين carboplatin , ايتوبوسايد etoposide , ايرينوتيكان irinotecan , توبوتيكان topotecan , اوكسالايبلاتين oxaliplatin, ايمانيتيب imanitib وجيفينيتيب gefinitib . وغيرها .

بروكاربازين سسبلاتين كاربوبلاتين ايتوبوسايد

الهرمونات ومضاداتها :

- الهرمونات الستيرويدية القشرية glucocorticoides مثل البردنيزولون وغيرها .
- الايستروجينات مثل فوسفوستيرول fosfostrol واثنيل استرادايول .
- مضادات الايستروجين مثل تاموكسفين tamaxifen .
- الاندروجينات مثل فلوتمايد flutamide .
- مثبطات انزيم 5- الفاردكتيز مثل فيناستيرايد finasteride .
- نظائر GnRH مثل نافيريلين naferelin وكوسرلين goserelin .

فوسفوستيرول تاموكسفين فلوتمايد فيناستيرايد

الادوية المؤيكلة alkylating drugs :

هذه المجموعة تضم ادوية تعد من اوائل الادوية المستخدمة لعلاج السرطان . تحوي على مجاميع ألكيل (CH_3CH_2Cl) في تركيبها الكيمياوي وهذه المجاميع مهمة في آلية عملها .

ان مجاميع الألكيل ترتبط بالعديد من الجزيئات المهمة بايلوجياً . مثل القواعد البيورينية والبايرامدينية في الاحماض النوويه . ان كل مجموعة ألكيل ترتبط كيمياوياً مع ذرات الهيدروجين والكاربون والاوكسجين في الجزيئات الهدف , مركبات الخردل تولد جسور بين الجزيئات التي تستهدفها مولده ترابطات عرضية داخل سلسلة الحامض النووي DNA وكذلك بين سلسلتي الحامض النوويDNA ، وبين الحامض النووي والبروتينات النووية nucleoproteins , وهذه التفاعلات تمنع انفصال سلسلتي الـ DNA عند الاستنساخ ثم موت الخلية . افراد هذه المجموعة تحدث سمية مرتبطة بالجرعة تتضمن اثباط فعالية نخاع العظم وهبوط في اعداد كريات الدم البيض العدلة neutrophils كما انها تحدث الغثيان والقيء التي تختفي سريعاً (في اقل من 24 ساعة من اعطاء الدواء). ويحدث سقوط الشعر بعد فترتين علاجيتين فأكثر كما انها لها تأثيرات سمية على اجهزة التكاثر فضلاً عن تأثيرات على المادة الوراثية . فأن هذه الادوية تحدث انقطاع الحيض في النساء نتيجة التأثير على فترة العلاج وعمر المريض . ان التأثيرات على المادة الوراثية قد تحدث اورام ثانية second malignancies لدى المريض كما انها تحدث تشوهات جنينية .

- ميكلورايثامين mechlorethamine

هذا الدواء هو عبارة عن مادة كيمياوية عالية الفعالية ، استخدام منذ عام 1942 لعلاج مرض السرطان اللمفي lymphoma حيث يقلل من حجم الغدد اللمفية . الدواء يعطى عن طريق الوريد ويجب ان يحقن بعناية شديدة اذ ان خروج الدواء خارج الوريد يحدث تنخر نسيجي شديد يحتاج الى اشهر للشفاء . وعموماً الاستخدام السريري للدواء محدود , ما زال يستخدم في مرض هوجكن كما انه مفيد في سرطانات الثدي والمبايض والرئة . غير انه استبدل بأدوية اخرى من نفس المجموعة اكثر فعالية . يحضر الدواء على شكل فيالات تحوي مسحوقا من الدواء (10ملغم) حيث يتم حله قبل الحقن .

- سايكلوفوسفمايد cyclophosphamide

هذا الدواء غير فعال لكنه يتنشط الى مؤيضات مؤيكلة بفعل انزيمات الاكسدة المايكروسومية الكبدية . من الممكن اعطائه عن طريق الفم والوريد ويطرح الدواء في البول , غير ان المؤيضات مخرشة لظهارة المثانة وربما يحدث التهاب المثانه الكيمياوي chemical cystitis . يستخدم الدواء في علاج اللوكيميا والاورام اللمفية وسرطانات الرئة والثدي . الدواء محضر على شكل حبوب 50 ملغم ومستحضرات للحقن تحتوي 200 و500 و 1000ملغم .

- **ايفوسفمايد ifosfamide**

انه مجانس congener للسايكلوفوسفمايد ولكنه ذو عمر نصف اطول , يستخدم في سرطانات الرئة والقصبات , سرطان الثدي , سرطانات الخصى , سرطان المثانة , سرطانات الرأس والرقبة , osteogenic sarcoma وبعض السرطانات اللمفية . ان العرض الجانبي الذي يعد محدداً لاستخدام الدواء ومحدداً للجرعة المعطاة من الدواء هو التهاب المثانة النزفي haemororrhagic cystitis ، الدواء محضر على شكل فيالات تحوي 200 و 1000 ملغم من الدواء .

- **ميلفالان melphalan**

وهو عبارة عن L-phenylalanine mustard يتم اخذه من قبل الخلايا بالنقل الفعال , يعطى الدواء عن طريق الفم ، تمتص 50% من الجرعة المعطاة ، يستخدم لعلاج الميلانوما المتعددة multiple melanoma وسرطانات المبيض والثدي . يحدث الدواء اثباطا لنخاع العظم واسهال والتهاب البنكرياس كأعراض جانبية . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 2 او 5 ملغم .

مركبات النايتروزويوريز nitrosourease :

وتضم هذه المجموعة :-

-**كارموستين** carmustin وهو Bischloroethyl nitrosourea (BCNU) و **لومستين** lomustine وهو methyl-CCNU chloroethyl-cyclohexyl nitrosurea (CCNU) وهذه الادوية تمتاز عن بقية مجموعة الادوية المؤيكلة انها ذائبة في الدهون وتنتشر بشكل واسع وتصل الجهاز العصبي المركزي وفعالة في سرطانات الدماغ حيث لا يتمتع بقية افراد مجموعة الادوية المؤيكلة بهذه الخاصية . تعطى هذه الادوية كل 6-8 اسابيع بدل من 3-4 اسابيع لبقية الادوية المؤيكلة . الكارموستين يعطى عن طريق الفم والوريد ولكن اللومستين وmethyl-CCNU تعطى فمياً . تستخدم هذه الادوية في علاج السرطانات اللمفية وسرطان الرئة وسرطان الدماغ وسرطانات الجهاز الهضمي .

- **كلورمبيوسيل chlorambucil**

وهو دواء مؤيكل بطيء الفعل فعال في السرطانات اللمفية , اللوكيما اللمفية المزمنة , مرض هوجكن , وبعض الاورام الصلبة solid tumors , كما انه دواء مثبط للمناعة الدواء محضر على شكل حبوب تحوي2 و 5 ملغم.

- **بسلفان busulfan**

وهو دواء فعال على خلايا المايلويد myeloid وان طلائع كريات الدم البيض الجيبية grannlocyles اكثر حساسية له ثم الصفائح الدموية وكريات الدم الحمر . له تأثير قليل على النسيج اللمفي ونسيج الجهاز المعدي المعوي ، يحدث ارتفاع حامض اليوريك في الدم وتليف رئوي كما يحدث العقم ، وهو دواء الاختيار الاول في علاج chronic myeloid leukemia . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 2 ملغم من الدواء .

مضادات الايض antimetabolites

مضادات حامض الفوليك Folic acid antagonists

- **الميثوتركسيت methotrexate**

من اقدم الادوية التي ثبتت كفائتها في علاج بعض انواع السرطانات الميثوتركسيت تثبط انزيم dihdrofolate reductase غالقة تحول dihydrofolic acid الى tetrahydrofolic acid الانزم المصاحب الضروري لتصنيع البيورينات فضلاً عن تحولات inter-conversion الاحماض الامينة ، الميثوتركسيت تعمل على مرحلة تصنيع الحامض النووي (مرحلة S) كما انها ايضاً تثبط تصنيع RNA والبروتينات .

الميثوتركسيت تمتص عن طريق الفم , وترتبط ببروتينات البلازما بنسبة 50% , تتأيض نسبة قليلة منها واغلبية الجرعة تطرح غير متأيضة في البول .

ان سمية الميثوتركسيت لا يمكن الحد منها بأعطاء حامض الفوليك لانه لايتحول الى الانزيم المصاحب الفعال ، اما حامض الفولينك folinic فأنه يعكس فعل الميثوتركسيت سريعاً . الميثوتركسين تشفى الـ choriocarcinoma عند اعطائها بجرعة 30-45 ملغم / يوم لمدة 5 ايام عن طريق الفم وكذلك عن طريق العضل والوريد بجرعة 20-40 ملغم / م^2 مرتين اسبوعياً . كما انها فعالة للمحافظة على انحسار اللوكيميا الحادة في الاطفال وهي مفيدة في اورام اخرى وفي امراض المناعة الذاتية مثل التهاب المفاصل الرثوي والصدفية والربو، سميتها تتركز على نخاع العظم وتؤدي الى حدوث فقر الدم كبير الخلايا لكن الجرع العالية ربما تثبط انتاج جميع خلايا نخاع العظم . الميثوتركسيت محضره على شكل حبوب 2,5 ملغم ومستحضر للحقن يحتوي 5 او 10 او 50ملغم / فيال من الدواء .

مضادات البيورينات purins

- **6- ميركابتوبيورين 6- mercaptopurine و6- ثايوكوانين 6- thioguanine** هذين الدوائين فعالين ضد بعض الاورام السرطانية , انهما يتحولان في الجسم الى monoribonucleotides المناظرة التي تثبط تحول inosine monophosphale الى كلوكوسيدات الادنين والكوانين . يستخدم الدواءان في علاج اللوكيميا الحادة في الاطفال , وكذلك الـ choriocarcinoma وبعض الاورام الصلبة ، 6- ميركابتوبيورين محضر على شكل حبوب تحوي 50 ملغم و6- ثايوكوانين على شكل حبوب تحوي 40 ملغم.

- **ازاثايوبرين azathioprine**

ان الازاثايوبرين مثبطاً مناعياً يثبط المناعة الخلوية cellular, يعطى عن طريق الفم ، يستخدم لاثباط المناعة عند زرع الاعضاء وكذلك في امراض المناعة الذاتية . انه طليعة دواء prodrug يتأيض الى 6- ميركابتوبيورين ثم الى النيوكليوتايد المناظر . اعراضه الجانبية تشمل الغثيان والقيء . الدواء محضر على شكل حبوب تحتوي 50 ملغم من الدواء .

مضادات البايرامدينات pyramidines

- **5- فلورويوراسيل 5- fluorouracil**

هذا الدواء يتحول في الجسم الى النيوكليوتايد المناظر 5- فلورو-2- دي اوكسي يورين احادي الفوسفات , الذي يثبط انزيم thymidylate synthetase ويغلق تحول حامض deoxyuridilic الى حامض deoxythmidylic مما يعيق تصنيع الحامض النووي لقلة thmidylates , الفلورويوراسيل ايضاً ينحشر في الحامض النووي . يستخدم لعلاج العديد من السرطانات ومنها سرطان الثدي ، القولون ، المثانه ، الكبد والعديد من السرطانات الصلبة solid tumors الاخرى . كما انه يطبق موضعياً لعلاج سرطان الخلايا القاعدية basal cell carcinoma . الدواء محضر على شكل كبسول يحتوي 250 ملغم ومستحضر للحقن الوريدي يحتوي 250 ملغم / 5 مل , ومحلول للاستخدام الموضعي بتركيز 1%.

-سايتاربين cytosine

ان هذا الدواء يفسفر phosphorylation في الجسم الى النيوكليوتايد المناظر الذي يثبط تصنيع الحامض النووي حيث ان السايتارابين ثلاثي الفوسفات يثبط انزيم DNA polymerase ويغلق تكون حامض cytidilic ويعتقد ان السايتارابين ينحشر في الحامض النووي ايضاً . هذا الدواء يعمل على مرحلة استنساخ الحامض النووي (S) . يستخدم لعلاج اللوكيميا في البالغين كما يستخدم في علاج مرض هوجكن وسرطانات الغدد اللمفية . الدواء محضر على شكل حقن تحوي 100 او 500 او1000 ملغم من الدواء.

المضادات الحيوية antibiotics

- **اكتينومايسين – د (دكتينومايسين) (Dactiomycin)actinomycin-D**

وهو مضاد حيوي يتم الحصول عليه من فطر streptomycin وهو مضاد للسرطان فعال في wilm,s tumors و rhabdomyosarcoma كما انه يعطي نتائج جيدة في chorio carcinoma المقاومة للميثوتركسيت , انه يستخدم في سرطان الخصى وبعض الاورام اللمفية والميلانوما والساركوما . الدواء يحدث ترابطات في بنية الاحماض النووية معيقاً استنساخها . الاكتينومايسين يختفى سريعاً من البلازما . لا يدخل الجهاز العصبي ولا يتعرض للأيض ولايرتبط ببروتينات البلازما ويطرح في البول والصفراء . قد يسبب الدواء قيء شديد واثباط لنخاع العظم , والتهاب الاغشية المخاطية واسهال وسقوط الشعر . كما ان الدواء يعد مثبطاً مناعياً وقد يحدث اوراماً ثانية second tumors الدواء محضر على شكل فيالات تحوي 0,5 ملغم للحقن الوريدي .

-دوكسوروبسين doxorubicin ودونوروبسين (روبيدومايسين) daunorubicin (rubidomycin) ، وهما من مجموعة الانثراسايكلين anthracycline يستخلصان من فطر streptomycin , يستخدم دونوروبسين في علاج اللوكيميا الحادة لكن نظيره الكيمياوي (دوكسوروبسين) يعد مضاداً سرطانياً واسع الطيف واكثر فعالية . يحدث الدواءان ترابطات في بنية الاحماض النووية معيقان استنساخها . كما انهما يطلقان جذور حرة (كوينونquinine) تؤدي الى تلف الجزيئات الكبيرة macromolecules ، الدوائين لا يعطيان عن طريق الفم . ولسعة فعالية الدوكسوروبسين فسيتم التركيز عليه . الدوكسوروبسين يحدث تنخر نسيجي عند الحقن العضلي او الحقن تحت الجلد , يتوزع في اغلب الانسجة عدا الجهاز العصبي المركزي , ونتيجة سعة ارتباطه بالانسجة فأن عمر النصف له طويل . يؤيض في الكبد بالاكسدة والاقتران ، تطرح مؤيضاته المقترنه بشكل رئيسي في الصفراء . يستخدم الدواء في علاج سرطانات المبيض والثدي وبطانة الرحم والمثانة والغدة الدرقية . وسرطان نوع oat cell في الرئة . كما انه يستخدم ضمن خلطات العلاج المتعدد الادوية للسرطانات اللمفية ومرض هوجكن كما انه يستخدم في اللوكيميا الحادة و Ewing sarcoma و osteognic saracoma , وساركوما الانسجة الرخوة و neuroblastoma والميلانوما المتعددة والكارسنوما الغديه adenocarcinoma وسرطان الجلد والبروستات وسرطان الخصى . تتركز سمية الدوائين في احداثهما سمية على القلب التي تظهر بشكل حاد مع تغيرات في تخطيط القلب , ولا نظامية القلب , وانخفاض ضغط الدم والتي غالباً ما تكون معكوسة وتختفي عند ايقاف العلاج او تكون التأثيرات القلبية متأخرة مثل عجز القلب الاحتقاني , كما انهما يحدثان اثباطاً لنخاع العظم وسقوط الشعر والتهابات فمية وقيء . الدوكسوروبسين محضر على شكل فيالات للحقن تحوي 10 و 50 ملغم / فيال . الدونوروبسين محضر على شكل فيالات تحوي 20 ملغم / فيال .

-بليوماسين bleomycin

وهو خليط لكلايكوبروتينات متشابهة له فعالية مضادة للاورام انه يحدث ترابطات في بنية الاحماض النووية , انه يخلب chelate ايونات النحاس والحديد مكوناً جذور حرة تحدث ترابطاً بين سلاسل الحامض النووي

DNA معيقاً الاستنساخ . الدواء فعال في علاج سرطان الخصى وسرطانة الخلايا الحرشفية squamons cell carcinoma للجلد , وسرطانات الرأس والرقبة والجهاز البولي والتناسلي وسرطان المريء ويفيد في مرض هوجكن . يحدث الدواء سمية على الانسجة المخاطية ويحدث تليف رئوي لكن تأثيره على نخاع العظم قليل .الدواء محضر كمستحضر للحقن يحتوي 15 ملغم .

- مايتومايسين – سي mitomycin C

وهو دواء مضاد للسرطان فعال يستخدم في الحالات المقاومة لسرطان المعدة وعنق الرحم والقولون والمستقيم والمثانة . آلية عمله تشبه الادوية المؤيكلة . سميته تتركز على اثباط نخاع العظم وعلى الجهاز الهضمي . الدواء محضر كمستحضر للحقن يحتوي 2و10ملغم .

مثبطات النبيبات الدقيقة microtubules inhibitors

- قلويدات نبات vinca

هذه القلويدات تثبط الانقسام الفتيلي من خلال ارتباطها بالنبيبات الدقيقة microtubules وتمنع بلمرتها polymerization فيحدث توقف في مرحلة metaphase . تضم هذه المجموعة دوائين هما :-

-فنبلاستين vinblastine

لقد استخدم هذا الدواء مع الادوية الاخرى في علاج مرض هوجكن وسرطانات الخصى ، يحدث الدواء اثباطاً لنخاع العظم غير ان سقوط الشعر والسمية العصبية له اقل من الفنكرسين . الدواء محضر على شكل فيالات تحوي 10 ملغم من الدواء .

-فنكرسين (اونكوفين) vincristine(oncovin)

وهو دواء سريع الفعل خصوصاً في اللوكيميا الحادة في الاطفال لكنه غير جيد كدواء للمحافظة maintenance . يستخدم الفنكرستين ايضاً في مرض هوجكن Hodgkins وورم Wilm،s tumor و Ewing،s sarcoma وسرطانات الرئة . يحدث الدواء اعتلال الاعصاب المحيطية وسقوط الشعر وتأثيره على نخاع العظم اقل من الفنبلاستين الدواء محضر على شكل فيالات للحقن تضم 1 ملغم من الدواء .

مجموعة تاكسان Taxanes

-باكليتاكسيل paclitaxel

يستخلص من ساق شجرة الطقسوس الغربي western yew tree (الفصيله الصنوبريه). يحدث فعله المضاد للسرطان بآلية معاكسة لقلويدات الـ vinca حيث انه يحث بلمرة التيوبيولين tubulin ان ذلك يؤدي الى تثبيت النبيبات الدقيقة stabilizationمما يؤدي الى اثباط اعادة التنظيم الديناميكي dynamic reorganization للنبيبات الدقيقة الضروري للترتيب للانقسام الفتيلي . يعطى الدواء لعلاج سرطانات

المبايض والثدي بعد فشل علاجها او بعد معاودة المرض بعد الاعلاج بالادوية الاخرى . كما انه يعطى لسرطانات الرئة صغير الخلايا small cell وسرطانات الرأس والرقبة وسرطانات البروستات التي تعصي العلاج الهرموني .الدواء محضر على شكل فيالات تحوي 30 ملغم /5مل . من اعراضه الجانبية تثبيط خلايا المايلويد في نخاع العظم واعتلال الاعصاب المحيطية وألم الصدروألم العضلات.

- دوسيتاكسيل docetaxel

وهو مجانس congener للباكليتاكسيل اكثر فعالية منه، يؤدي فعله بنفس آلية العمل . يستخدم لعلاج سرطانات المبايض وسرطان الثدي التي تعصي العلاج بالادوية الاخرى وسرطان الرئة صغير الخلايا small cell lung cancer وسرطانات البنكرياس والمعدة والرأس والرقبة ، اعراضه الجانبية تتضمن اعتلال الاعصاب المحيطية , انخفاض اعداد كريات الدم البيض العدلة neutrophil ، وانخفاض ضغط الدم وقد يحصل عجز القلب في حالات قليلة . الدواء محضر كمستحضر للحقن يحتوي 20 و80 ملغم من الدواء .

مضادات السرطانات الاخرى

- هايدروكسي يوريا hydroxy urea

الهايدروكسي يوريا يغلق تحول ribonucleotides الى deoxy ribonucleotides من خلال اثباط انزيم ribonucleoside diphosphate reductase لذا يمنع استنساخ الـDNA اي انه يعمل على مرحلة (S) مرحلة تصنيع الحامض النووي ، يستخدم في علاج chronic myloid leukemia , وداء الصدفية كما انه يخفض اعداد كريات الدم البيض الحبيبية في لوكيميا الخلايا الحبيبية المزمن chronic granulocytic leukemia . الدواء يعطى فمياً ويمتص سريعاً من الجهاز الهضمي ويعطى ذروة التركيز بعد 1-2 ساعة , عمر النصف البلازمي 2-3 ساعات يطرح عن طريق البول , الكمية المطروحة 30-40 % منها غير متأيض . الدواء يحدث سمية على نخاع العظم وتتأثر كريات الدم البيض اكثر من الصفائح الدموية وكريات الدم الحمر , ربما يحدث فرط تقرن وفرط تصبغ في الجلد في الاستخدام المطول للدواء .

- بروكاربازين procarbazine

وهو دواء غير فعال الا بعد عدة تفاعلات اكسدة تؤدي الى تنشيطه الى مركب فعال ، يثبط تصنيع الاحماض النوويه DNA وRNA والبروتينات . وهو جزء من العلاج المتعدد لمرض هوجكن كما انه فعال في الورم اللمفي اللاهوجكن non Hodgkin's . يعطى الدواء عن طريق الفم والحقن ويتوزع بشكل جيد في الجسم ويعطى تركيز في السائل المخي الشوكي يقارب تركيز الدواء في البلازما , الدواء يتعرض الى الايض ويطرح مع مؤيضاته في البول .

اعراضه الجانبية تشمل اثباط نخاع العظم وحدوث القيء والاسهال ، الدواء يعد مثبط خفيف لانزيم مونوامينواوكسيديز MAO لذا فأنه يظهر اعراضاً عصبية تتراوح بين الدوار و الهلوسة كما انه وللسبب اعلاه يجب عدم تعاطي المرضى الذين يعالجون به للتايرامين في الغذاء ، ويجب تحاشي تعاطي الكحول اثناء العلاج به كما يجب عدم اعطائه للحوامل لان الدواء ماسخ للاجنة .

- ل- اسبراجنيز L-asparginase

هذا الانزيم يتوسط ازالة الأمين من الاسبراجنيز asparginase فيحوله الى حامض الاسبارتيك aspartic acid وامونيا , الانزيم الذي يستخدم علاجياً يستخلص من البكتريا ويستخدم في علاج اللوكيميا اللمفاوية الحادة في الاطفال lymphocytic leukemia مضافاً الى الفنكرستين والبردنيزولون .

آلية عمله تستند الى ان بعض الخلايا السرطانية تحتاج مصدر خارجي للاسبراجين لقابليتها المحدودة على تصنيع هذا الحامض الاميني لاسناد النمو والتكاثر . هذا الانزيم يحلل الاسبراجين ويمنع على الخلايا السرطانية الاستفادة منه لتصنيع البروتين . المقاومة للدواء تأتي من تطوير الخلايا السرطانية لآلية لزيادة تصنيعها من الاسبراجين . هذا الانزيم يتحطم بالعصارة المعدية ويجب حقنه عضلياً او وريدياً ، أعراضه الجانبية تشمل فرط التحسس , قلة عوامل التخثر و تغيرات كبدية والتهاب البنكرياس وقد تحصل اختلاجات واغماء على اثر التسمم بالامونيا الناتجة عن تحلل الاسبراجين .

-سسبلاتين cisplatin

وهو platinum coordination complex يتحلل في الخلايا حيث يفقد الكلورايد ثم يرتبط بذرة النايتروجين 7 (N7) للكوانين في الحامض النووي محدثاً ترابطات عرضية داخل السلسلة وبين سلسلتي الحامض النووي , معيقاً الاستنساخ .

ان السسبلاتين يرتبط ببروتينات البلازما ويدخل الانسجة ويطرح ببطيء غير متأيض في البول , عمر النصف البلازمي له 72 ساعة , وتدخل الجهاز العصبي كمية قليلة جداً منه . الدواء فعال في سرطانات المبايض والخصى المنتشر ، كما ان له فعالية في بعض الأورام الصلبة الأخرى . الدواء محضر كمستحضر للحقن يحتوي 10 ملغم / 10 مل و 50 ملغم / 50 مل من الدواء .

-كاربوبلاتين carboplatin

وهو مشابه للسيسبلاتين يتم تحمله في المرضى بشكل اسهل ، وان سميته على الأعصاب والكلى والاذن أقل من السسبلاتين , قد يحدث القيء والغثيان ولكن نقص الصفيحيات الدموية قد يحد من الاستمرار بأستخدامه .

انه يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة اقل ولذلك يطرح بشكل اسرع عن طريق البول . عمر النصف البلازمي له 4 -6 ساعات . يستخدم لسرطانات المبيض وسرطان الخصى ويستخدم لعلاج سرطان الرئة صغير الخلايا , السرطان الحرشفية للرأس والعنق squamous carcinoma . يحضر الدواء على شكل فيالات للحقن تحوي 150 او 450 ملغم .

- **ايتوبوسايد etoposide**

وهو مشتق نصف مصنف للبودوفلوتوكسين podophyllotoxin القلويد النباتي . ان آلية عمله تتضمن ايقاف الخلية على مرحلة G_2 حيث يثبط وظيفة انزيم توبوايزوميريز 2 (DNA topoisomerase II) . يستخدم لعلاج سرطان الخصى وسرطان المثانة . يحدث الدواء سقوط الشعر وانخفاض اعداد كريات الدم البيض واضطرابات معدية معوية . الدواء محضر على شكل كبسول يحتوي 50 ملغم ومستحضر للحقن يحتوي 100 ملغم / 5 مل .

العلاج بالهرمونات ومضاداتها

ان الهرمونات ليست قاتلة للخلايا لكنها تؤثر في الاورام المعتمدة على الهرمونات hormone dependent tumors واغلب الهرمونات تستخدم كعلاج داعم وملطف palliative .

- الستيرويدية القشرية :

الستيرويدات القشرية لها فعل حال للانسجة اللمفية lympholytic وتستخدم لعلاج اللوكيميا الحادة في الاطفال والاورام اللمفية ، كما انها تستخدم كعلاج داعم في مرض هوجكن ولها دور داعم ثانوي في سرطان الثدي . البردنيزولون والدكساميثازون هي الاشيع في الاستخدام .

- الايستروجينات : تستخدم في علاج سرطانة البروستات التي تعتبر من السرطانات المعتمدة على الاندروجينات . كما انها تستخدم في سرطانة الثدي في الرجال ويستخدم غالباً فوسفستيرول fosfestrol حيث انه مشتق فوسفاتي للستلبستيرول stilbestrol خصوصاً في سرطانة البروستات . الدواء محضر على شكل حبوب 120 ملغم / حبة , ومستحضر للحقن يحتوي 300 ملغم / 5 مل .

مضادات الايستروجين : تاموكسفين tamaxifen : يستخدم في سرطان الثدي قبل وبعد سن اليأس سواء كان الورم موجب او سالب لمستقبلات الايستروجين . الاستجابة افضل له بعد سن اليأس .

- مضادات الاندروجينات : مثل فلوتمايد flutamide : يضادد الاندروجينات ويعطى في سرطانة البروستات .

- مثبطات انزيم 5- الفا ردكتيز : فيناستيرايد finasteride : يثبط هذا الدواء تحول التستسيرون الى شكله الفعال (داي هايدروتستسيرون) . يستخدم في علاج سرطان البروستات .

- نظائر GnRH او (GnRH agonist) : هذه الادوية تثبط بشكل غير مباشر افراز الايستروجينات والاندروجينات وتستخدم في اورام الثدي والبروستات المعتمدة على الهرمونات .

- بروجستيرونات : تستخدم في علاج سرطانة بطانة الرحم المنتشرة وسرطانة الثدي المنتشرة التي لا تستجيب للتاموكسفين .

الفصل التاسع

البروستاكلاندينات والليكوترينات

Prostaglandins and leukotrienes

في عام 1930 وصف كل من فون ايلور Von Euler من السويد وكولدبلات Goldblatt من انكلترا كل على حدة وصفوا التأثير الخافض للضغط واللمقلص للعضلات الملساء للخلاصة الدهنية للسوائل المنوية . ان فون ايلور اشار الى ان هذه الفعاليا تعود لمادة غير معروفة ولانه اعتقد انها تأتي من البروستات فقد اسماها بروستاكلاندينات ثم تم استخلاص اثنين من هذه المواد ذات الفعالية البايولوجية واسموها بروستوكلاندينات E وF ثم بعد ذلك عرف ان هذه المواد تأتي من حامض الاراكيدونك arachidonic acid .

ان حامض الاراكيدونك (5، 8، 11، 14 – حامض الايكازا تترا اينوك) هو حامض دهني اساسي غير مشع يتكون من 20 ذرة كاربون ويأتي من الدهنيات الفسفورية للاغشية الخلوية بواسطة انزيم الفسفولاييبز A_2 (phospholipase A_2) . يتحول هذا الحامض الى بروستاكلاندينات بواسطة انزيم السايكلو اوكسجنيز(cyclooxygenase (COX والى ليكوترينات بواسطة انزيم اللاييوكسجنيز lipoxygenase . ان جميع البروستاكلاندينات تحوي نفس الهيكل الكاربوني مع درجات متفاوتة من عدم الاشباع unsaturation ويسمى هذا الهيكل حامض البروستانوك prostanoic acid . يحول انزيم الليبوكسجينز حامض الاراكيدونك الى 5- هايدوكسي حامض ايكوزاتترا اينوك 5- hydroxyl eicosa tetraenoic acid الذي يتحول انزيمياً الى ليكوترينات F4,E4,C4,B4,A4

اما انزيم السايكلواوكسجنيز (COX) فانه يحول حامض الاراكيدونك الى بيروكسايدات حلقيه غير مستقرة unstable cyclic peroxides وهي بروستاكلاندين G2 (PGG2) وبروستاكلاندين H2 (PGH2) التي يطلق عليها اندوبيروكسيدات endoperoxides ومن هذه الاندوبيروكسيدات تتكون البروستاكلاندينات F,E,D (PGE,PGD,PGF) بواسطة انزيم بروستاكلاندين اندوبيروكساید ايزوميريز Prostaglandin endoperoxide isomerase ، ويتكون الثرمبوكسانA2 (TXA2) بواسطة انزيم تصنيع الثرمبوكسان ويتكون البروستاسايكلين بانزيم تصنيع البروستاسايكلين وقد يطلق على كل هذه الانزيمات معقد انزيمات تصنيع البروستاكلاندينات prostaglandin synthetase complex ومن الجدير بالذكر يوجد نوعين من انزيمات السايكلواوكسجنيز يطلق عليهم (COX1) الذي يتواجد في جميع الخلايا و (COX2) الذي تتواجد في الخلايا اللمفية والبلعميات والخلايا الالتهابية (شكل رقم 32).

الفعاليات البايولوجية والادوار الامراضية للبروستاكلاندينات،الليوكوترينات والبروستوسايكلين:

- الجهاز القلبي الوعائي :

- البروستاكلاندين F2α,E2 (PGE2,PGF2α) تحدث ارتخاء وعائي في اغلب (ولكن ليس كل) الشعيرات الدموية .

- PGH2,PGG2 تقلص الاوعية الدموية ولكن قد تحدث ارتخاء وعائي او تأثير من نوعين بسبب تحولها السريع الى بروستاكلاندينات اخرى .

- PGF2α,PGE2 يحفزون القلب بشكل مباشر ولكن تأثيرهم الانعكاسي الذي يحدث تحفيز للقلب ناجما عن خفضهم للضغط اكثر من تأثيرهم المباشر .

-يعتقد ان PGE2 ينتج في القناة الشريانية ductus arteriosus في الحياة الجنينية للمحافظة على بقائها مفتوحة لذا فان الاسبرين او الاندوميثازين يؤديان الى اغلاقها عندما يحصل الفشل في انغلاقها ذاتياً

- البروستاكلاندينات والليكوترينات يحدثان ارتخاءاً وعائياً وتكون النضوح الالتهابية.

- PGH2,PGG2 تحفز تجمع الصفيحات الدموية .

- الرحم :

- PGF2α,PGE2 يحدثان تقلص الرحم في النساء سواء أكان الرحم حامل او غير حامل ، وان حساسية الرحم تزداد خلال الحمل . ولكن التأثير على قطع رحم المرأة المعزول، فان PGF2α يحدث تقلص الرحم اما PGE2 فيحدث ارتخاء الرحم غير الحامل ولكن يحدث تقلصاً في الرحم الحامل كما ان البروستاكلاندينات تؤدي الى نعومة soften عنق الرحم وتسهيل الولادة .

-وعموما فان انسجة الجنين تنتج البروستاكلاندينات ويرتفع مستواها في دم الام وان هذه البروستاكلاندينات تتوسط احداث وتطور مجريات الولادة . لذا فان اعطاء الاسبرين يعطل احداث الولادة ويطيل فترتها .

- البروستاكلاندينات موجودة بكمية كبيرة في السائل المنوي وتشارك هذه البروستاكلاندينات في تنظيم حركة الحيامن للوصول الى منطقة الاخصاب .

- عسر الحيض في بعض النساء تتزامن مع زيادة البروستاكلاندينات من بطانة الرحم مما يحدث تقلصات رحمية غير متسقة تضغط على الاوعية الدموية وتحدث الأختناق او الأقفار في النسيج الرحمي والألم لذا يعطى حامض المفيناميك قبل موعد الحيض للحد من آلام عسر الطمث الناجمة عن الزيادة في تصنيع البروستاكلاندينات .

- القصبات الهوائية

- PGD2,PGF2α والثرمبوكسان A2 يعتبرون من العوامل المحفزة بشدة لتقلص العضل الاملس في القصبات الهوائية . اما PGE2 فهو مرخي قوي للعضل الاملس للقصبات الهوائية ، فيما يحدث البروستاسايكلين ارتخاءا بسيطا وربما تحدث نوبة الربو نتيجة عدم الوازن في افراز البروستاكلاندينات كما ان الليكوترينات تعد مقلصات شديدة للقصبات الهوائية . ويعتقد ان حدوث زيادة كمية في حامض الاراكيدونك التي تتحول الى ليكوترينات التي تعد من اقوى الوسائط المقلصة للعضل الاملس للقصبات الهوائية هي السبب في حدوث نوبة الربو لدى بعض المرضى الذين يتعاطون مثبطات السايكلواوكسجنيز .

- الجهاز الهضمي :

- يلاحظ في الامعاء المعزولة ان كل من PGF2α,PGE2 تقلص العضل الطولي و PGF2α يقلص العضل الحلقي ايضاً اما PGE2 فيرخيه . ان البروستوكلاندينات خصوصا PGE2 تحدث تقلصات القولون وتحدث اسهال مائي .

- PGE2 يقلل افراز الحامض في المعدة . يقل حجم العصارة المعدية والببسين كما يبدو ان له دورا في تنظيم الجريان الدموي في ظهرة المعدة كما انه يزيد افراز المخاط في المعدة ولذلك يعتبر مضاد للقرح المعدة . لذا فان الادوية المثبطة لتصنيع البروستاكلاندينات قد تحدث التقرح المعدي لانها تؤدي الى خسارة المعدة للخواص الواقية للبروستلاكلاندينات .

- الكلى

- ان PGE2 تزيد من طرح الماء والصوديوم والبوتاسيوم ولها تأثيرا مدررا .

- PGE2 لوحظ ان له فعل يشبه فعل الفروسمايد حيث يثبط اعادة امتصاص الكلور .

- البروستاكلاندينات تحدث ارتخاء وعائي كلوي وتثبط اعادة الامتصاص النبيبي وحيث ان PGE2 يضاد فعل الهرمون المانع للابالة ADH فان هذا يضاف على فعله المدرر . الثرمبوكسان A2 يحدث تقلص الاوعية الكلوية .

- PGE_2 و PGD_2 يحفزون افراز الرنين ،

- لذا فان اعطاء الادوية المثبطة لتصنيع البروستاكلاندينات تؤدي الى حدوث اعتلال كلوي nephropathy

- الجهاز العصبي المركزي

- البروستاكلاندينات تلعب دوراً في تنظيم التهيج العصبي excitability

- كما انها ترفع درجة الحرارة من خلال الاضطراب الحاصل بين مركز انتاج ومركز فقدان الحرارة في الغدة تحت المهاد . لذا فان الادوية المثبطة لتصنيع البروستاكلاندينات تستخدم كخافضات للحرارة .

- تحدث البروستاكلاندينات الألم عند حقنها في الجلد ، حيث انها تزيد حساسية النهايات العصبية للألم المحدث بالبرديكاينينات والهستامين .

- الغدد الصماء

- تحفز البروستاكلاندينات تحرر الهرمون المنبه لقشرة الغدة الكضرية النخامي ACTH ، وهرمون النمو وهرمون البرولاكتين والكونادوتروبينات والهرمون المحفز للدرقية .

- الالتهابات

- البروساكلاندينات تؤاز الوسائط الالتهابية والألمية الأخرى مثل الهستامين والبرديكاينينات .

- البروستاكلاندينات (E2,E1) والبروستاسايكلين مرخية للاوعية الدموية وتؤازر البرديكاينينات والليوكوترينات B4,D4 لاحداث الاستسقاء – كما ان البروستاكلاندينات تلعب دورا في الالتهابات المزمنة للمفاصل وتحدث تحطم في الغضاريف وارتشاف العظام.

- الليكوترينات D4,C4 (LtD4 , LtC4) تسبب تضيق الشريان التاجي وتقلل الضخ القلبي وتزيد نفاذية الاوعية الدموية وتحدث استسقاءات موضعية local odema وتخفض ضغط الدم .

- الليكوترين B4 (LtB4) عامل جذب كيمياوي للخلايا العدلة neutrophil والمونوسايت ويزيد من هجرة الخلايا العدلة الى مناطق الالتهابات .

- الليوكوترينات وسائط التهابية تنتج مع البروستاكلاندينات في مناطق الالتهابات ، كما ان الليكوترينات D4,C4 تحدث نضوحات التهابية exudates .

- الليوكوترنات D4,C4 تحدث تقلص العضل الاملس ولها تأثير مشنج للقصبات الهوائية قوي جداً وهي من الوسائط المهمة في حدوث الربو حيث يزداد انتاجها وانتاج البروستاكلاندينات استجابة لتفاعل الانتجين مع IgE في الخلايا الجذعية في الجهاز التنفسي . كما ان الليكوترين B4 يزيد من حساسية النهايات العصبية للألم في مناطق الالتهابات .

البروستاسايكلين Prostacyclin

وهو بروستاكلاندين I2(PGI2) الذي يعتبر المنتج الرئيسي لانزيم السايكلواوكسجنيز في الشرايين والاوردة وربما في انسجة أخرى . ويعد هذا البروستاكلاندين مركباً غير ثابت له عمر نصف 2-3 دقائق ويتأيض ليكون 6-اوكسو بروستاكلاندين F1α . له تأثير واضح في الدم حيث يثبط تجمع الصفيحات الدموية ويثبط تكون الخثر الدموية ويعد طرفاً مهماً في الحفاظ على سوائلية الدم بالتوازن مع الثرمبوكسان A2 حيث ان اختلال توزنه مقارنة بالثرمبوكسان له دوراً امراضياً كبيراً في تكون الخثر الدموية والالتهابات .

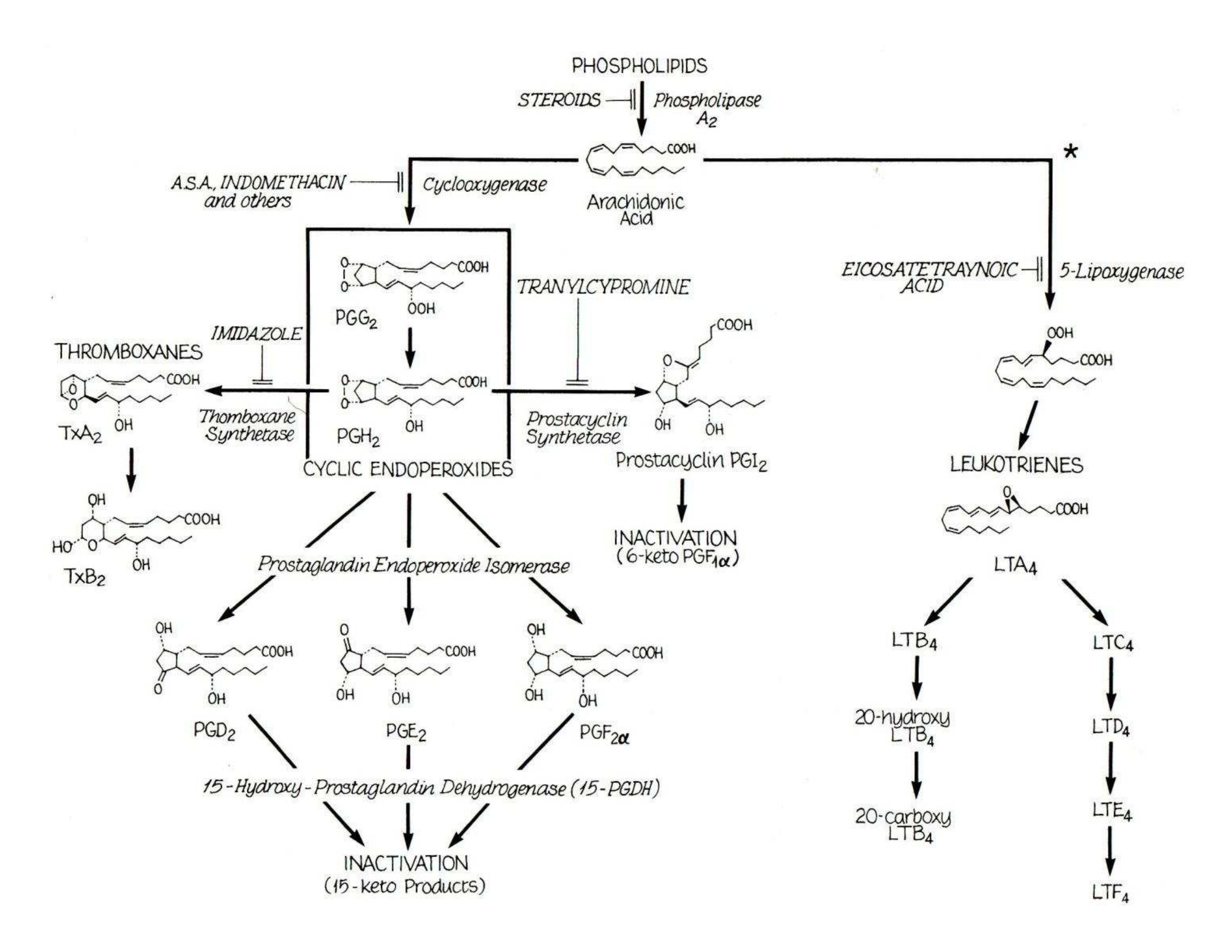
كما ان البروستاسايكلين موسع وعائي في الشبكة الدموية الدماغية والكلوية والرئوية والمعدية والمساريقية . كما انه واقي ضد التقرح المعوي ويحمي ضد العديد من المؤثرات التي تتلف الظهارة المعوية . ويشار الى انه يقلل التلف عند حصول احتشاء العضلة القلبية كما يقلل حالات التلف الاختناقي في انسجة عديدة hypoxic damage ويشار الى انه يحفز افراز الرنين ويزيد طرح الصوديوم والبوتاسيوم والكلور .

البروستاسايكلين ذو عمر نصف قصير ويتطلب استخدامه علاجياً اعطائه بالتسريب الوريدي وقد طبق بنجاح محدود في امراض الاوعية الدموية الطرفية والذبحة الصدرية . اعراضه الجانبية تتمثل بالصداع والغثيان وتشنج الامعاء .

الثرمبوكسان Thromboxanes

وهي مجموعة من المركبات تتكون من الاندوبيروكسيدات بواسطة انزيم تصنيع الثرمبوكسان ، الانزيم الذي يتواجد بشكل رئيسي في الصفائح الدموية ولكن ايضا يتواجد في كريات الدم البيض ، الارومات الليفية الرئوية والخلايا البلعمية . هذه المركبات لها عمر نصف قصير جدا، ويعد الثرمبوكسان A2 (TXA2) اقوى هذه

المجموعة في احداث تجمع الصفيحات الدموية ، وله فعل مقلص للاوعية الدموية كما انه يقلص العضلات الملساء في الجهاز التنفسي وعموما فانه له دورا اساسياً في تكون الخثر الدموية والاختناق او الاقفار Ischemia لذا فان الادوية التي تمنع تصنيع الثرمبوكسان لها دورا علاجيا كبيرا في منع تكون الخثر والجلطات داخل الاوعية الدموية ،وعموما تستخدم البروستوكلاندينات لاحداث الاجهاض ولاحداث الولادة ولعلاج النزف مابعد الولادة وفي علاجات القرح الهضمية وقد تم التطرح الى هذه الاستخدامات في الاماكن الخاصة بها .



شكل رقم 32 : تصنيع البروستاكلاندينات والليكوترينات

مضادات الالتهابات المسكنة الخافضة للحمى غير الستيرويدية

Non steroidal Anti inflammatory antipyretic Analgesic drugs

الساليسيلات Salicylates

الاسبرين (أستيل حامض الساليسليك acetyl salicylic acid)

تضم الساليسيلات العديد من المركبات ومنها الاسبرين ، حامض الساليساليك ، ساليسيلات الصوديوم ،ساليسيلات الكولين وغيرها واغلبها يتحول في الجسم الى حامض الساليسليك الذي تعود له اغلب الافعال الدوائية ويعد الاسبرين نموذجا لهذه المجموعة واشيعها استخداماً . بل هو الدواء الذي تقارن به جميع مضادات الالتهابات الاخرى من حيث فعاليتها او سميتها .

التأثيرات الدوائية للاسبرين

- الفعالية المضادة للالتهابات والمسكنة والخافضة للحمى :

الاسبرين يؤستل acetylation بشكل غير معكوس ويثبط انزيم السايكلواوكسجنيز لذا فانه يمنع تصنيع البروستاكلاندينات التي تعمل كوسيط التهابي كما انه يثبط هجرة كريات الدم البيض وعملية البلعمة ويثبت اللايزوزومات مانعاً تحررها حيث يعقب تحررها تلف للتراكيب الخلوية ، كما انه يثبط البلازمين الذي يعد منشط للكاينينات وبهذا فان الاسبرين يثبط جميع المظاهر الالتهابية . على أي حال وان كان الاسبرين يثبط ظهور العمليات الالتهابية لكنه لا يؤثر على تقدم المرض .

كما ان البروستوكلاندين E2 (PGE2) يزيد من حساسية التهابات العصبية للبرديكاينينات والهستامين والوسائط الكيمياوية الاخرى وباثباط هذا البروستوكلاندين فان الاسبرين يثبط الاحساس بالالم وهو فعال في تسكين الالام غير الحشوية المتوسطة الشدة .

كما انه يثبط البروسوكلاندين E2 (PGE2) في تحت المهاد المسؤول عن احداث الحمى باخلاله بالتوازن بين مركز انتاج ومركز فقد الحرارة .

- التأثيرات الايضية metabolic :

في الجرع المضادة للاتهابات يزيد الاسبرين من الأيض الخلوي خصوصاً في العضل الهيكلي ويزيد في أخذ الكلوكوز لذا فانه يزيد من تحلل الكلايكوجين ويخفض سكر الدم لكنه قد يرفع سكر الدم في الجرع السامة بفعله المركزي المحفز للجهاز العصبي الذاتي الودي حيث يزيد تحر النورادرينالين . الجرع العالية لفترة طويلة تحدث توازن نايتروجيني سالب بزيادة تحول البروتينات الى سكريات ، كما انه يقلل الاحماض الدهنية والكولستيرول في الدم .

- التأثير على التنفس :

الاسبرين بالجرع المضادة للالتهابات يحفز التنفس بزيادة الانتاج المحيطي لثاني اوكسيد الكاربون وزيادة حساسية مركز التنفس لثاني اوكسيد الكاربون . يحدث الاسبرين اثباط لمركز التنفس وحماض جهازي نتيجة الاستمرار في انتاج ثاني اوكسيد الكاربون .

- التأثير على القلب والاوعية الدموية :

بالجرع العلاجية لا يحدث الاسبرين تأثيرا على القلب ولكن في الجرع العالية يزيد الضخ القلبي لتلبية الاحتياج المحيطي للاوكسجين، كما ان الاسبرين يحدث توسع وعائي مباشر . الجرع السامة تثبط المركز الوعائي vasomotor ويهبط الضغط كما انه لزيادة عمل القلب وارداد الماء والاملاح فقد يحدث عجز القلب الاحتقاني في المرضى المؤهلين لذلك حيث انه يثبط PGE2,PGH2 المسؤولة عن المحافظة على الجريان الدموي الكلوي مؤديا الى حدوث ارتداد السوائل والاملاح والتهاب كلوي خلالي او مايسمى بالاعتلال الكلوي الناجم عن المسكنات analgesic nephropathy .

كما يثبط الاسبرين الثرمبوكسان A2 ويمنع تجمع الصفيحات الدموية بجرع اقل من الجرع المطلوبة للتأثير المسكن او المضاد للالتهابات . وعند اعطاء الاسبرين بجرع عالية لفترة طويلة فانه يقصر عمر كريات الدم الحمر ويتداخل مع أيض الحديد ويقلل البروثرومبين في البلازما .

- التأثير على الجهاز المعدي - المعوي :

ان البروستوكلاندين I2 (PGI2) يثبط افراز حامض الهايدروكلوريك في المعدة كما ان كل من البروستوكلاندين) F2α,E2 (PGE2 and PGF2α يحفزان انتاج المخاط الواقي في كل من المعدة والامعاء ، لذا فان استخدام الاسبرين يؤدي الى زيادة افراز حامض الهايدروكلوريك وقلة انتاج المخاط الواقي مؤديا الى حدوث عدم ارتياح والم معدي وتقرح ونزف معدي يشار الى انه مع الجرع الاعتيادية للاسبرين يحصل فقدان 3-8 مل من الدم من الجهاز الهضمي ويطرح في البراز كل يوم . كما لوحظ ان مستحضرات الاسبرين المغطاة coated لا تعالج هذه المشكلة وتستخدم مضادات مضادات مستقبلات الهستامين H2 ومثبطات مضخة البروتون للتقليل من خطر الاسبرين على الجهاز الهضمي .

- التأثير على الغدد الصماء:

بالاضافة الى تحفيزه تحرر النورادرينالين فان الاسبرين يزيد من مستوى الستيرويدات القشرية في الدم نتيجة تحفيز الغدة تحت المهاد على تنبيه تحرير هرمون ACTH النخامي .

كما ان الاسبرين يقلل من ارتباط هرمونات الدرقية بالالبومين .

- طرح حامض البول uric acid excretion

ان الاسبرين بالجرع القليلة او المعتدلة يقلل طرح حامض البول اما بالجرع العالية فانها تزيد طرح حامض البول لانها تثبط اعادة امتصاصه في النبيبات الكلوية . ويستخدم الاسبرين في علاج النقرس المزمن .

- التأثير على الحمل :

يعتبر الحمل من موانع استخدام الاسبرين حيث انه يعبر حاجز الدم المشيمة وان اعطائه في الـ 16 اسبوع الاولى من الحمل تتزامن مع حصول تشوهات جنينية . كما ان اعطائه في الفترة الاخيرة من الحمل يؤدي الى اطالة الحمل واطالة المخاض وزيادة خسارة الام للدم خلال الولادة .

الأسبرين

الحركية الدوائية :

الاسبرين يمتص من المعدة والامعاء الدقيقة فيزال منه الاستيل في الجهاز الهضمي والبلازما والانسجة الاخرى ويحرر حامض الساليسليك وهو المؤيض الفعال ، يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 80% وله حجم توزيع 17و0 لتر / كغم . يدخل الدماغ ببطئ ويعبر المشيمة بحرية . ان كل من الاسبرين وحامض الساليسليك يقترنان مع الكلايسين ومع حامض الكلوكورونيك . المؤيضات تطرح بالترشيح الكبيبي والافراز النبيبي ، وتطرح فقط 10% على شكل حامض السالسيسليك غير مقترن . ان زيادة قلوية البول يؤدي الى سرعة ازالة الاسبرين كما انه يزيد كمية حامض الساليسليك الغير مقترن في البول . عمر النصف للاسبرين 15-20 دقيقة ولكن عمر النصف له ومؤيضه الفعال (حامض الساليسليك) يصل 3-5 ساعات ، غير ان الازالة مرتبطة بالجرعة لذا فان نصف العمر لجرعة الاسبرين المضادة للالتهابات يصل 8-12 ساعة وقد يصل عمر النصف للجرعة السامة الى 30 ساعة .

الاستخدامات

- مسكن في حالات الصداع وآلام الظهر والألام العضلية وآلام المفاصل ، وآلام الشد العضلي وآلام الأسنان والالام العصبية ،وهو فعال كمسكن بجرعة (3و0- 6و0غم كل 6-8 ساعات).
- خافض للحمى : الاسبرين فعال في خفض الحمى ايا كان سببها بجرعة مشابهة لجرعته المسكنة ، ويفضل عليه البراسيتامول لقلة الاعراض الجانبية .
- الحمى الرثوية الحادة acute rheumatic fever
- التهابات المفاصل الرثوية rheumatoid arthritis
- الفصال العظمي osteoarthritis
- بعد احتشاء العضلة القلبية post myocardial

الاعراض الجانبية

- الاعراض الجانبية التي تحصل مع الجرع المسكنة تتضمن الغثيان والقيء وألم أعلى البطن وزيادة طرح الدم في البراز وأكثرها أهمية تلف ظهارة المعدة وحدوث التقرحات المعدية .

- تفاعلات الحساسية : قد يصاحب اعطاء الاسبرين بعض تفاعلات الحساسية مثل الطفح الجلدي والشري urticaria وجريان الانف وربو وتفاعلات تأقية وقد يحدث في حالات نادرة نزف معدي واسع .

- الجرعة المضادة للالتهابات للاسبرين قد تحدث الدوار وطنين الأذن واختلالات سمعية وبصرية وتهيج عصبي واختلاط ذهني وفرط تهوية واضطراب توازن الشوارد (الاملاح) .

- يحدث الاسبرين في الاطفال تلف كبدي في حالات قليلة مع ارتفاع انزيمات الكبد كما سجلت متلازمة ري Reyes syndrome وهي حالة نادرة من الاعتلال الدماغي الكبدي hepatic encephalopathy في الاطفال المصابين بالامراض الفايروسية الذين يتعاطون الاسبرين .

- التسمم الحاد بالاسبرين : وهو اكثر شيوعاً في الاطفال . ان الجرعة السامة للاسبرين في البالغين هي 15-30 غم وهي اقل في الاطفال وقد سجلت سمية شديدة عندما يصل تركيز الاسبرين في الدم 50 ملغم /100 مل وتتميز حالة التسمم بالقيء والجفاف وعدم توازن الشوارد وتنفس حماضي acidotic breathing وانخفاض او ازدياد سكر الدم ونزوفات نقطية وعدم الارتياح والهذيان والهلوسة ارتفاع درجة الحرارة اختلاجات واغماء نتيجة الفشل التنفسي والوهط collapse القلبي الوعائي . العلاج غالبا اسنادي وقد يقتضي اجراء تبريد خارجي للمريض واعطاء السوائل الحاوية على الصوديوم والبوتاسيوم والبايكاربونات والكلوكوز وحسب الحاجة التي يحددها التقييم المستمر لحالة المريض . اجراء غسيل المعدة لازالة الجزء غير الممتص وازالة الكمية الممتصة بالادرار القلوي الاجباري forced alkaline diuresis او الديلزة الدموية . ويجب تعويض الدم واعطاء فيتامين K اذا حصلت نزوفات واسعة.

مستحضرات الساليسيلات

- يحضر الاسبرين على شكل حبوب 75و100 و 325 و 650 ملغم كما يحضر مع مضادات الحموضة في بعض المستحضرات .

- ويحضر للحقن على شكل lysine acetylsalicylic (اسبرين 900 ملغم + كلايسين 100 ملغم) على شكل فيالات يتم حلها في 5 مل ماء مقطر للحقن الوريدي .

- حامض الساليسليك له تأثير حال للكيراتين Keratolytic فيستخدم على شكل مراهم ولصقات لعلاج الثآليل والمسامير اللحمية ويحضر حامض الساليسليك على شكل محاليل او مراهم (3%) وتسمى ونتركرين Winter green لعلاج تشققات وفطور الأقدام . ويحضر بتركيز أعلى للاستخدام في علاج الصدفية .

- السالسيلات الاخرى مثل ساليسيل امايد، بينورليت، داي فلونيسال من النادران تستخدم اليوم.

مشتقات البرازولون pyrazolones

أدخل الفنيل بيوتازون phenyl butazone للاستخدام عام 1949 ومن ثم أدخل مؤيضه الفعال اوكسي فنبيوتازون oxyphenbutazone ومن النادر ان يستخدمان اليوم بسبب اثباطهم لنخاع العظم واحداثهم لفقر الدم والتهاب الكلية والفشل الكلوي والتلف الكبدي .

مشتقات الاندول insole derivatives

الاندوميثاسين indomethacin

وهو مضاد قوي للالتهابات كما انه خافض للحمى ومسكن للآلام المصاحبة للألتهابات او الأذى النسيجي . انه مثبط قوي للبروستاكلاندينات كما انه يثبط حركة كريات الدم البيضاء العدلة neutrophil يمتص بشكل جيد عند اعطائه فميا ، امتصاصه عن طريق المستقيم بطيء ولكنه يعطي فعالية سريرية جيدة يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 90% يتأيض جزئيا في الكبد الى مؤيضات غير فعالة ويطرح عن طريق الكلى ، عمر النصف البلازمي للاندوميثاسين 2-5 ساعات .

اندوميثاسين

يستخدم الدواء في التهاب المفاصل الرثوي الذي لم تتم السيطرة عليه بالاسبرين كما انه فعال فعال في التهاب الفقار القسطي ankylosing spondylitis والتعاظم الحاد للأعتلالات المفصلية التمزقية destructive arthropathies والتهاب المفاصل الصدفي psoriatic arthritis كما ان فعاليته سريعة في النقرس . ويستخدم في ارتفاع الحمى الخبيث المصاحب لبعض الاورام السرطانية والذي لا يستجيب للادوية الاخرى كما انه يستخدم لغلق القناة الشريانية ductus arteriosus عند فشل انغلاقها ذاتيا .

الاعراض الجانبية قد تحدث في 50% من المرضى وتشمل الاعراض المعدية المعوية مثل تخريش القناة الهضمية والغثيان والقيء وتقرح ونزف المعدة والاسهال ، كما تحصل اعراض عصبية منها صداع جبهي frontal headache ودوار وترنح واختلاط ذهني وهلوسة وكآبة وفصام ، ويحدث الطفح واعراض تأقية اخرى كما يزداد احتمال النزف لمنعه تجمع الصفائح الدموية . يجب تحاشي اعطاء الدواء للاطفال والحوامل ومرضى

الصرع وامراض الكلية والمرضى الفصاميين . الدواء محضر على شكل كبسول كبسول 25 ملغم وكبسول 75 غم بطيء التحرر وتحاميل مستقيمة تحوي 50 ملغم .

سولنداك sulindac

يرتبط كيمياوياً بالاندوميثاسين وهو طليعة دواء prodrug يتحول في الجسم الى مؤيضات سلفيدية sulfide فعالة . فعاليته المضادة للالتهابات اقل من الاندوميثاسين وسميته اقل ايضا ، وبالجرع القليلة لا يؤثر على وظائف الكلى ولا يتداخل مع الادوية الخافضة للضغط يستخدم لنفس استخدامات الاندوميثاسين .

سولنداك

مشتقات حامض البروبيونيك Propionic acid derivatives

ايبوبروفين Ibuprofen وهو اول هذه المجموعة يدخل الى الاستخدام حيث استخدم عام 1969 وكان تحمله من قبل المرضى افضل من الاسبرين ، ثم تلا الايبوبروفين عدة ادوية من هذه المجموعة منها نابروكسين Naproxen ، كيتوبروفين Ketobrofen ، فلوربيبروفين Flurbibrofen وجميع هذه الادوية متشابهة في فعاليتها الدوائية غير انها تختلف في قوة هذه الفعالية وفترة الفعل . وعموما تعد الفعالية المضادة للالتهابات والمسكنة والخافضة للحرارة لهذه المجموعة اقل من الاسبرين . ان جميعها تثبط تصنيع البروستاكلاندينات ولكن يبدو ان النابروكسين اكثرها قوة ، كما انها تثبط تجمع الصفيحات الدموية وتطيل فترة النزف . جميع ادوية هذه المجموعة تمتص بشكل جيد عند اعطائها فميا وترتبط ببروتينات البلازما بنسبة 90-99 % ، جميعها تقلل فعالية خافضات ضغط الدم من مجموعة المدررات (الثيازايد ومدررات العروة) وغالقات مستقبلات بيتا الادرينالية ، جميعها تدخل الدماغ والسوائل الزلالية وتعبر المشيمة ، تتايض باضافة الهايدروكسيل والاقتران بحامض الكلوكورونيك وتطرح في البول والصفراء .

ايبوبروفين Ibuprofen

الايبو بروفين يستخدم كمسكن وخافض للحمى وهو واسع الاستخدام في التهاب المفاصل الرثوي والفصال العظمي Osteoarthitis والاضطرابات الهيكلية العضلية الاخرى خصوصا حينما يكون الالم اكثر ظهوراً من الالتهاب . كما يوصف الايبوبروفين في أذيات الأنسجة الرخوة والكسور وآلام الاسنان وآلام مابين الولادة وآلام مابعد العمليات الجراحيه للتقليل من التورمات والالتهابات . يمتص الدواء بسرعة بعد الاعطاء الفمي ويعطي ذروة التركيز خلال 30-60 دقيقة وعمر النصف له 2 ساعة . يعطى الدواء بجرعة 200-400 ملغم ثلاث مرات

يومياً ، الدواء محضر على شكل حبوب 200 و 400 ملغم وكذلك على شكل معلق suspension يحتوي 100 ملغم / 5 مل . الاعراض الجانبية تتضمن الصداع والدواء والقيء واضطرابات معدية .

ايبوبروفين

نابروكسين Naproxen

وهو مضاد للالتهابات فعال ومسكن وخافض للحرارة وله فعالية ممتازة في اثباط هجرة كريات الدم البيض يستخدم في علاج التهاب المفاصل نظير الرئوي ، والتصلب الصباحي morning stiffiness ، وهو اكثر فائدة في نوبات النقرس الحادة ، كما ينصح باعطائه في مرضى الفقار القسطي ankylosing spondulitis . يمتص بشكل جيد عند اعطائه عن طريق الفم ويعطى ذروة تركيزه في البلازما خلال ساعة وعمر النصف له 12-15 ساعة . يعطى مرتين او ثلاث مرات يوميا . اعراضه الجانبية تتضمن الغثيان والقيء والصداع واضطرابات هضمية . الدواء محضر على شكل حبوب 125 و250 ملغم .

نابروكسين

كيتوبروفين Ketoprofen

وهو دواء مضاد للالتهابات ومسكن وخافض للحرارة كما ان له فعالية في تثبيت اللايزوزومات lysosomes stabilization يستخدم لعلاج التهابات المفاصل الرئوية والنقرس ، يمتص بشكل جيد عند اعطائه عن طريق الفم عمر النصف له 2-3 ساعات ويعطى بجرعة 50-100 ملغم مرتين الى ثلاث مرات يوميا . الدواء محضر على شكل حبوب 100 ملغم وكبسول 50 ملغم وحبوب بطيئة التحرر تحتوي على 200 ملغم . اعراضه الجانبية تشمل الغثيان والقيء واضطرابات هضمية.

كيتوبروفين

فلوربيبروفين Flurbiprofen

وهو دواء مضاد للالتهابات ومسكن وخافض للحرارة وهو اكثر فعالية مضادة للالتهابات من الايبوبروفين ولكن اعراضه الجانبية على المعدة اكثر ايضاً ، يمتص الدواء سريعا عند الاعطاء الفمي وعمر النصف له 4-6 ساعات

ويطرح بسرعة . يستخدم لعلاج التهاب المفاصل الرثوي ونظير الرثوي . كما انه يستخدم على شكل قطرات في الالتهابات العينية ocular (03و0 %) .اعراضه الجانبية اغلبها هضمية . يستخدم الدواء بجرعة 50 ملغم مرتين او ثلاث مرات يومياً وهو محضر على شكل حبوب 50 و 100 ملغم وحبوب بطيئة التحرر 200 ملغم .

فلوربيبروفين

مشتقات حامض الانثرانليك Anthranilic

وتضم هذه المجموعة دوائين هما حامض المفيناميك mefenamic acid الذي يستخدم كمسكن ولعلاج عسر الحيض انه يتميز بفعل مسكن محيطي ومركزي وله فعل مضاد للالتهابات قليل ، يعطى عن طريق الفم امتصاصه بطيء ولكن يمتص بشكل كامل ، يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة عالية جدا ، يتأيض بشكل جزئي ويطرح في البول والصفراء ، عمر النصف البلازمي له 2-4 ساعات تتضمن اعراضه الجانبية الاسهال وألم معدي ، طفح جلدي ، دوار وعموما الاعراض الجانبية له اقل من بقية مضادات الالتهابات . يستخدم الدواء كخافض للحمى ومسكنا للالام المفصلية والعضلية والام الانسجة الرخوة حينما يكون التسكين مطلوبا اكثر من مضاددة الالتهاب . الدواء محضر على شكل حبوب 250 و 500 ملغم وكبسول 250 ملغم وشراب 50 ملغم / مل .

الدواء الثاني من هذه المجموعة هو ميكلوفيناميت صوديوم meclofenamate sodium وله فعالية مضادة للالتهابات اكثر من حامض المفيناميك ولكنه يحدث اعراض جانبية أكثر حيث ان الاسهال قد يحتم ايقاف العلاج ، كما انه يحدث الغثيان والقيء والم البطن والنزف والقرح المعدية ولانه قد يحدث فقر دم تحللي وان كانت نسبة الحدوث نادرة لكن ذلك يقتضي اجراء الفحوصات الدموية في الاستخدام الطويل للدواء.

ميكلوفيناميت صوديوم حامض المفيناميك

مشتقات اريل حامض الخليك Aryl acetic acid derivative

دايكلوفناك الصوديوم diclofenac sodium

وهو دواء مضاد للالتهابات وخافض لدرجة الحرارة ومسكن ، يشابه في فعاليته دواء النابروكسين . انه يثبط تصنيع البروستاكلاندينات وله تأثير مانع لتجمع الصفيحات الدموية قصير الامد ، كما انه يقلل فعاليات الجذب الكيمياوي لكريات الدم البيض العدلة neutropil وانتاج الجذور الحرة . يمتص بشكل جيد عند اعطائه فميا . يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 99% ويتأيض ويطرح في البول والبراز ، عمر النصف البلازمي له 2 ساعة . وله قدرة جيدة الاختراق الانسجة ويعطي تركيزاً علاجيا في السوائل الزلالية المفصلية لفترة 3 مرات اطول من عمر النصف البلازمي . يستخدم في علاج التهابات المفاصل الرئوية والفصال العظمي والفقار القسطي ويستخدم بعد الكدمات والرضوض وبعد العمليات الجراحية للتقليل من الالتهابات ويستخدم في عسر الحيض كما يستخدم موضعيا في التهابات العين .

اعراضه الجانبية متوسطة الشده وتشمل الم معدي ، غثيان ، صداع ، دوار وان حدوث تقرح المعدة والنزف المعدي اقل حدوثا من بقية مضادات الالتهابات القوية مثل الاسبرين والاندوميثاسين . الواء محضر على شكل حبوب 50 ملغم مغلفة و100 ملغم بطية التحرر وحقن تحوي 75 ملغم للحقن العضلي ، وعلى شكل هلام gel 1% للاستخدام الموضعي.

Cl
NH
Cl
OH
O

دايكلوفناك

مشتقات الاوكسيكام oxicam derivatives

بايروكسيكام piroxicam

وهو مضاد للالتهابات طويل المفعول فعاليته المضادة للالتهابات تشابه الاندوميثاسين وله فعالية مسكنة وخافضة للحرارة . يثبط انزيم السايكلواوكسجينز ويقلل مستوى البروستاكلاندينات في السوائل الزلالية المفصلية ويمنع تجمع الصفيحات الدموية , ويطيل فترة النزف bleeding time كما انه يقلل انتاج IgM ويقلل الجذب الكيمياوي لكريات الدم البيض ويقلل نسبة T- helper الى T- suppressor . يمتص بشكل جيد وكامل عند اعطائه عن طريق الفم . يرتبط بروتينات البلازما بنسبة 99% ويتأيض بشكل واسع في الكبد ويطرح في البول والصفراء , عمر النصف له يصل الى 48 ساعة وبالامكان اعطائه مرة واحدة يومياً . يستخدم البايروكسيكام كمضاد للالتهابات ومسكن في التهابات المفاصل الرثوية , الفصال العظمي , الفقار القسطي , الجروح والكدمات في العضلات الهيكلية ومرض النقرس الحاد . اعراضه الجانبية يتضمن الحرقة أعلى المعدة ولكنه اقل في احداثه لتقرحات المعده وافضل تحملا من قبل المرضى مقارنه بالاندوميثاسين والفنيل بيوتازون يحدث خسارة الدم في

البراز اقل من الاسبرين . ويحصل الطفح الجلدي والحكة في 1% من المرضى . الدواء محضر على شكل كبسول 10 و 20 ملغم ومحلول للحقن 1 او 2 مل , يحتوي 20 ملغم /مل .

بايروكسيكام تينوكسيكام

تينوكسيكام Tenoxicam

مشابه للبايروكسيكام ويستخدم لذات الاستخدامات وقد حضر على شكل كبسول يحتوي 20 ملغم من الدواء , ويعطى مرة واحدة يومياً .

مشتقات بايرولو – بايرولي pyrrolo – pyrrole deriratires

كيتورولاك ketorolac

وهو مسكن قوي ومضاد التهابات متوسط الفعل . وفي الآلام بعد الجراحة فأن فعاليته المسكنة مساوية للمورفين . لكنه لا يرتبط بمستقبلات المورفين في الدماغ ولا يحدث اثباطاً تنفسياً ولا انخفاضاً في الضغط ولا امساك ، ولا يحصل له اعتياد او ادمان . يثبط تصنيع البروستاكلاندينات ويعتقد ان فعله المسكن فعل محيطي وليس مركزي يمتص الدواء بسرعة عند اعطائه فمياً او في العضل , يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة عالية ويؤيض الدواء بالاقتران بحامض الكلوكورونيك ويطرح 60% منه في البول . يستخدم الكيتورولاك في الالام بعد العمليات الجراحية وفي الرضوض والجروح العضلية الهيكلية يعطى بجرعة مقدارها 10-20 ملغم كل 6 ساعات لفترة قصيرة كمسكن للالام المتوسطة , ولا ينصح باعطائه اكثر من 5 ايام . كما يستخدم للمغص الكلوي والشقيقة والام سرطانات الانبثاث العظمي ويعطى عن طريق العضل والوريد بجرعة 15-30 ملغم كل 6 ساعات . اعراضه الجانبية تتضمن الغثيان , الم البطن , تقرح المعدة , اسهال , الدوار , الحكة والالم في منطقة الحقن . والدواء محضر على شكل حبوب 10 ملغم وحقن 30 ملغم/ مل .

كيتورولاك

مشتقات بار امينوفينول Para-amino phenol derivatives

لقد استخدم الفيناستين من هذه المجموعة عام 1887 غير انه تحدد استخدامه ومنع في الكثير من البلدان بسبب احداثه للاعتلال الكلوي بالمسكنات analgesic nephropathy .

الباراسيتامول paracetamol (الاسيتامينوفين acetaminophen)

وهو المؤيض الفعال للفيناستين دخل الاستخدام منذ بداية القرن العشرين ولكن شاع استخدامه منذ 1950 .ان الفعل المسكن للباراسيتامول مشابه للاسبرين حيث انه يرفع عتبة الشعور بالالم pain threshold , و الباراسيتامول خال من التاثير المضاد للالتهابات انه لا يؤثر على تصنيع البروستاكلاندينات محيطياً ولكنه فعال في اثباط انزيم السايكواوكسجنيز في الدماغ ويعلل ذلك بأن الباراسيتامول له قابلية ضعيفة في اثباط السايكلواوكسجنيز عند وجود البيروكسيدات التي تحرر في منطقة الالتهابات والغير موجودة في الدماغ . الباراسيتامول له فعلاً ممتازاً في خفض الحمى . وبالمقارنة بالاسبرين فأن الباراسيتامول لا يحفز التنفس ولا يؤثر على التوازن الحامضي القاعدي ولا يزيد الايض الخلوي . كما انه لا يمتلك تأثيراً على القلب والاوعية الدموية وتأثيره المخرش للمعدة غير ذي قيمة ولا يحدث تقرح ظهارة المعدة او النزف الا في حالات نادرة وفي الجرع العالية . لا يؤثر الباراسيتامول على وظائف الصفيحات الدموية او عوامل التخثر كما انه لا يؤثر على طرح حامض البول (اليوريك) .

يمتص الباراسيتامول من الجهاز الهضمي بشكل جيد بعد اعطائه فمياً ، يتوزع بشكل جيد في الجسم ويرتبط ثلث الجرعه ببروتينات البلازما . يقترن الدواء مع حامض الكلوكورونيك والسلفات ويطرح سريعاً في البول . عمر النصف البلازمي له 2-3 ساعات وتأثير الجرعة الفمية يستمر 3-5 ساعات .

الباراسيتامول واحد من اشيع المسكنات استخداماً للصدع والالم العضلي, كما انه واحد من افضل الادوية الخافضة للحمى . وهو الدواء المفضل على الاسبرين كمسكن في الحالات غير الالتهابية حيث انه لا يحدث اعراضاً معدية كالتخرش والتقرح المعدي وبالامكان اعطائه حتى للمرضى اصحاب القرح الهضمية , كما انه لا يطيل وقت النزف bleeding time ولا تصاحبه حالات فرط الحساسية ولا يحدث تأثيرات ايضه او تأثيرات على التوازن الحامضي– القاعدي, كما ان الباراسيتامول بالامكان استخدامه في كل الاعمار, الاطفال والرضع والشيوخ والحوامل والمرضعات , كما انه ليس له تداخلاً دوائياً ذو اهمية مع بقية الادوية .

الاعراض الجانبية : الدواء أمين بالجرع المسكنة او الخافض للحمى وقد يحصل اعتلال كلوي nephropathy بعد استخدامه لسنين بجرع عالية, حيث يحصل تنخر حليمي papillary necrosis , وضمور النبيبات tubular atrophy يعقبه تليف كلوي renal fibrosis . التسمم الحاد بالباراسيتامول قد يحصل مع تعاطي جرعة عالية من الباراسيتامول (150 ملغم / كغم او اكثر من 10 غرام في البالغين) وغالباً ما يحصل لدى الصغار الذين يتميزون بضعف قدرة الكبد على ادامة الاقتران بحامض الكلوكورونيك مع الجرعة اعلاه قد يحصل سميته خطيرة وتحصل الوفاة بالجرع التي تصل اكثر من 250 ملغم / كغم . الاعراض الاولية للتسمم تتضمن الغثيان والقيء والم البطن مع عدم فقدان الوعي . بعد 12-18 ساعة يحصل تنخر في الكبد وربما تنخر في النبيبات الكلوية وانخفاض سكر الدم وربما الاغماء . اليرقان يبدأ بعد يومين وقد ينتهي بالعجز الكبدي والموت .

ان آلية التسمم تتضمن ان الباراسيتامول بالجرع الاعتيادية يعطي قليل من مؤيض N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NABQI) وهذا المؤيض شديد الفعالية ولكن يحصل له اقتران بالكلوتاثايون وتزال سميته . غير ان تعاطي الباراسيتامول بجرع عالية يؤدي الى زيادة تكون هذا المؤيض يستنفذ الكلوتاثايون الكبدي الذي يحصل له اشباع فيرتبط هذا المؤيض مع بروتينات الكبد والنبيبات الكلوية مؤدياً الى تنخرها . تعالج حالة التسمم باحداث القيء او غسل المعدة . ويعطى الفحم المفعل activated charcoal فمياً لمنع امتصاص الباراسيتامول . ويعطى N-acetyl cysteine بجرعة 150 ملغم / كغم عن طريق الوريد خلال 15 دقيقة يليها نفس الجرعة وريدياً على مدى 20 ساعة لسد النقص في خزين الكلوتاثيون في الكبد وبالتالي منع ارتباط (NABQI) بالبروتينات الخلوية . وكلما اعطي العلاج سريعاً كلما كان افضل وقد لا يكون فعالاً عند تأخره 20 ساعة من بداية التسمم. الباراسيتامول يحضر على شكل حبوب 500 و 650ملغم وشراب 150 ملغم / 5 مل وقطرات للرضع 150 ملغم / مل وحضر كمحلول للحقن يحتوي300 ملغم /2 مل .

باراسيتامول

مضادات الالتهابات ذات الميل لاثباط انزيم السايكلواوكسجنيز 2 (COX-2 inhibitors)

نميسلايد Nimesulide

وهو مضاد التهابات له ميل اكثر لاثباط انزيم COX-2 , كما انه يثبط تحرر الجذور الحرة من قبل كريات الدم البيضاء العدلة neutrophil ويثبط تصنيع PAF وتحرر TNFα , كما ان له القدرة على نزح الجذور الحرة . وهو مضاد للالتهابات ومسكن وخافض للحمى , يستخدم لآلام الالتهابات القصيرة الفترة مثل جروح الرياضيين , التهاب الجيوب الانفية واضطرابات الانف والاذن والحنجرة الاخرى وجراحة الاسنان وآلام أسفل الظهر وآلام عسر الحيض , الفصال العظمي والحمى . يمتص بشكل جيد وكامل عند اعطائه فمياً , يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 99 % يتأيض بشكل واسع ويطرح بشكل رئيسي في البول , عمر النصف البلازمي له 2-5 ساعات . اعراضه الجانبية الغثيان وحرقة المعدة واحياناً طفح جلدي وحكة وارق ودوار , ربما يحدث تقرح المعدة واعتلال كلوي . الدواء محضر على شكل حبوب 100 ملغم ومعلق suspension 50 ملغم / 5مل .

نميسلايد

meloxicam ميلوكسيكام

وهو من مجموعة الاوكسيكام له الفه للارتباط بالـ COX-1:COX-2 بنسبة 14:10 فعالية الدواء في علاج التهابات المفاصل الرثوية والفصال العظمي مشابه للبايروكسيكام . وهو اقل احداثاً للاعراض الجانبية في الجهاز الهضمي من البايروكسيكام ولكن في الاستخدام الطويل قد يحدث نزف وتقرح الجهاز الهضمي وانثقاب القرح الهضمية . الدواء محضر على شكل حبوب 7,5 و 15 ملغم .

ميلوكسيكام

Nabumetone نابيوميثون

الدواء مثبط لانزيم COX-2 اكثر من اثباطه لانزيم COX-1 . له فعالية مضادة للالتهابات ومسكنة وخافضة للحمى . فعال في علاج التهابات المفاصل الرثوية والفصال العظمي وجروح الانسجة الرخوة . يحدث اعراض جانبية على الجهاز الهضمي اقل من بقية مضادات الالتهابات . الدواء محضر على شكل حبوب 500 ملغم .

نابيوميثون

مثبطات انزيم السايكلووكسجينز – 2 selectire cox-2 inhibitors

celecoxib سليكوكسيب

وهو مثبط انتقائي لانزيم COX-2 له فعالية مضادة للالتهابات ومسكنة وخافضة للحمى وليس له تأثير مخرش او مقرح على الجهاز الهضمي . الدراسات السريرية اظهرت ان فعاليته في التهاب المفاصل الرثوية مشابهة للنابروكسين والدايكلوفناك ولم يؤثر على ظهارة المعدة حتى في الجرح العلاجية القصوى . اعراضه الجانبية الاكثر حدوثاً هي الم البطن وعسر الهضم والاسهال . يمتص الدواء ببطئ عند اعطائه فمياً ويرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 97% يتأيض بشكل رئيسي بـ CYP2Cq وعمر نصفه 11 ساعة . يستخدم في علاج التهاب المفاصل الرثوي والفصال العظمي بجرعة 100-200 ملغم مرتين يومياً . الدواء محضر على شكل كبسول 100 و 200ملغم .

فالديكوكسيب روفيكوكسيب سليكوكسيب

روفيكوكسيب Rofecoxib

وهو دواء اكثر انتقائية في اثباط انزيم COX-2 وجد ان له فعالية مشابهة لمضادات الالتهابات الاخرى في التهابات المفاصل الرثوية والفصال العظمي والم عسر الحيض والام الاسنان والالام بعد العمليات الجراحية وآلام العضلات الهيكلية بجرعة 12,5-25 ملغم مرة واحدة يومياً . اعراضه على الجهاز الهضمي قليلة او نادرة , قد يحدث الدوار وارتفاع وقتي في ضغط الدم والصداع احياناً . يمتص الدواء بشكل جيد من الجهاز الهضمي , ويرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 87% ويتأيض بشكل واسع وعمر النصف البلازمي له 17 ساعة . ويجب عدم اعطائه الى مرضى الكبد او الكلى او المرضى والذين يتعاطون الريفامبسين والوارفرين والميثوتركسيت . الدواء محضر على شكل حبوب 12,5 و 25 و 50 ملغم ومعلق suspension 12,5 ملغم / 5 مل .

فالديكوكسيب Valdecoxib

وهو دواء مثبط لانزيم COX-2 بشكل انتقائي له نفس الفعالية والامان الذي تمتع به الروفيكوكسيب . عمر النصف البلازمي له 8-11 ساعة ينصح بأعطائه بجرعة 10 ملغم مرة واحدة يومياً في علاج التهاب المفاصل الرثوي والفصال العظمي وفي آلام عسر الطمث والالام بعد الجراحة يعطى بجرعة 20 ملغم مرة او مرتين يومياً ، الدواء محضر على شكل حبوب 10 ملغم .

الادوية المضادة للرثوية المحورة للمرض Antirheumatic modifying drugs

الذهب Gold

دخل الاستخدام عام 1929 لايقاف الالتهاب الرثوي ومنع انتشاره الى المفاصل الاخرى . ان الذهب يقلل الجذب الكمياوي chemotaxis وعملية البلعمة ونشاط اللايزوزومات ويثبط المناعة الخلوية عموماً ويقلل مستوى العامل الرثوي rheumatoid factor ويقلل سرعة ترسب كريات الدم الحمر ESR وبتأثيره على الغشاء الزلالي والكولاجين فأنه يحد من تحطم المفصل ويؤدي الى شفاء التاكل العظمي . انه فعال في التهابات المفاصل الرثوية والتهاب المفاصل الصدفي psoriatic , غالباً يوصف لانواع التهابات المفاصل التي تتطور سريعاً، وتحصل الفائدة بعد 4-6 اسابيع من العلاج حيث يظهر ثلثي المرضى استجابة جيده او معتدلة اما الثلث الاخير فأما ان تكون الاستجابة لديه قليلة او تكون الاعراض الجانبية شديدة وتدفع لايقاف العلاج .

المستحضرات المستخدمة :

- **اوروثايوماليت صوديوم** (aurothiomalate sodium , gold sod.thiomalate):

ويحوي المستحضر 50% ذهب وهو ذائب في الماء , جرعة البدء هي 10 ملغم عن طريق العضل كل أسبوع ، تزاد تدريجياً الى 50 ملغم في العضل أسبوعيا : جرعة المحافظة 50 ملغم في العضل كل شهر لعدة أشهر وحسب تحمل المريض . الذهب يرتبط بشدة ببروتينات البلازما وبروتينات الأنسجة ويبقى في الجسم لسنوات , الأعراض الجانبية والسمية تشمل توسع وعائي وانخفاض ضغط الدم الناجم عن تبدل الوضع postural بعد إعطاء الجرعة . التهاب جلد تقشري وهرش وحكة جلدية , والتهاب الفم والتهاب كبيبات الكلية وطرح الألبومين في البول والتهاب الكبد والتهاب الأعصاب واعتلال دماغي , واثباط نخاع العظم .

اوروثايوماليت الصوديوم

- **اورانوفين auranofin** : يحتوي المستحضر على 29% ذهب وهو احد المركبات الفعالة عن طريق الفم . التوافر الحيوي له 25% يعطى مستوى في البلازما اقل من الاوروثايوماليت لكنه اقل سمية منه على الجلد والاغشية المخاطية والكلية ونخاع العظم . يفصل في الإصابات المتوسطة بطيئة التطور العرض الجانبي الرئيسي هو الاسهال (30% من المرضى) وتشنجات بطنية وقد يحدث تبدل طعم الفم وحكة وفقر دم وسقوط الشعر . الدواء محضر على شكل كبسول 3 ملغم . ويعطى بجرعة 6 ملغم يومياً على شكل جرعة او جرعتين .

البنيسلامين – د penicillamine-D

وهو دواء من النادر استخدامه اليوم لعلاج التهاب المفاصل انه دواء خالب او لاقط chelating للنحاس وهو اقل من فعالية الذهب في علاج التهابات المفاصل الرثوية . يزيد من الكولاجين الذائب ويثبط تشكل الياف الكولاجين التي تزداد في التهاب المفاصل وله تأثيرات مناعية . غير انه لا يشفي التآكلات العظمية . يمتص بشكل جيد عند اعطائه عن طريق الفم ويطرح في البول غير متأيض ، ولتفادي الاعراض الجانبية يجب زيادة جرعته بشكل تدريجي . اعراضه الجانبية تشمل التهابات الجلد والأغشية المخاطية واضطرابات هضمية واثباط نخاع العظم ونقص خلايا الدم البيض والحمر والصفائح الدموية والتهابات كلوية وكبدية والتهابات عصبية , ويعد الذهب أفضل منه باعتبارات الكفائة والأعراض الجانبية .

بنسلامين

كلوروكوين وهايدروكسي كلوروكوين chloroquine and hydroxychloroquime

هذه الادوية من الادوية المضادة لطفيلي الملايا (انظر ادوية الملايا) , وجدت انها تحدث تحسناً في 50 % من مرضى التهاب المفاصل الرثوي . اقل فعالية واقل سمية من مركبات الذهب . آلية عملها غير معروفة . غير انها تثبط تحرر الانترلوكين 1 لوحيدات الخلايا monocyte interleukin-1 . وتثبط المناعة الخلطية ولعلاج التهاب المفاصل الرثوي حيث تعطى هذه الادوية لفترة طويلة فيحدث لها تراكم في الانسجة وتحدث اعراضاً جانبية اخطرها تلف الشبكية وظلامة اوعدم شفافية القرنية ولان تأثير الهايدروكسي كلوروكوين تأثيراً عكسياً، أي ان القرنية تعود الى وظيفتها الطبيعية بعد العلاج لذا فأن الهايدروكسي كلوروكوين يفضل على الكلوروكوين . الاعراض الجانبية الاخرى تتضمن طفح جلدي وتحول الشعر الى اللون الرمادي وتهيج القولون واعتلال عضلي وعصبي . ان هذين الدوائين يستخدمان للحالات المعتدلة الشدة ويعطى الكلوروكوين بجرعة 150 ملغم والهايدروكسي كلوروكوين بجرعة 400 ملغم يومياً لمدة 4-6 اسابيع .

السلفاسالازين sulfasalazine

يتكون الدواء من السلفابايردين و 5- امينو حامض الساليسليك , وقد تم التطرق اليه في علاج تقرح القولون . لوحظ ان الدواء يثبط تطور التهاب المفاصل الرثوي بآلية غير معروفة . ان السلفابايردين ينفصل في القولون بواسطة البكتريا ويمتص ويعتقد انها هي الجزء الفعال . ان الدواء يثبط الجذور الحرة والسايتوكايين المفغرزه من قبل الخلايا الالتهابية . فعاليته مشابهة للهايدروكسي كلوروكوين ويتم تحمله افضل من الذهب والبنيسلامين يستخدم في حالات التهاب المفاصل المعتدلة الشدة 1-3 غرام / يوم مقسمة على ثلاث جرع .

ليفلونومايد leflunomide

وهو دواء معدل مناعي immunomodulator يثبط تكاثر اللمفوسايت في مرضى التهاب المفاصل الرثوي فيظهر تحسن في الاعراض ويوقف تطور المرض كما يلاحظ شعاعياً . لوحظ ان له فعالية مساوية للميثوتركسيت والسلفاسلازين وان بداية فعله اسرع . ان الليفلونومايد يتحول في الجسم الى مؤيضاً فعال , وان مؤيضاته يثبط انزيم داي هايدرواوروتيت دي هايدروجنيز dihydro orotate dehydrogenase كما انه يثبط انزيمات اخرى ويثبط المناعة الخلوية . ويثبط استنساخ الاحماض النووية وتصنيع البروتينات ولكن لازالت آلية عمله بالدقة غير معروفة . الدواء فعال في علاج التهاب المفاصل الرثوي انه يقلل الالتهابات والالام ويبطئ تطور المرضى وتلف التراكيب المفصلية وبالامكان استخدام الليفلونومايد كدواء مفرد بديلاً عن الميثوتركسيت كما بالامكان استخدامه خليطاً مع الميثوتركسيت ، الاعراض الجانبية للدواء تتضمن الاسهال والصداع والغثيان والطفح الجلدي وسقوط الشعر ونقص الصفائح الدمويه وارتفاع انزيمات الكبد . الدواء لا يستخدم للحوامل والاطفال . وهو على شكل حبوب 20 ملغم .

ليفلونومايد

- الميثوتركسيت methotrexate وازوثايوبرين azathioprine (ينظر الادوية المضادة للسرطان) .
- الستيرويدات القشرية glucocorticoides (ينظر الغدة الكَظرية) .

علاج داء النقرس Treatment of gout

النقرس هو اضطراب أيضي يتميز بارتفاع مستوى حامض البول uric acid في الدم وترسب يوريت الصويوم sodium urate في الانسجة خصوصاً الكلى والمفاصل . ان يوريت الصوديوم هي المنتج النهائي لايض البيورينات في الانسان وان ترسبها يؤدي الى حدوث العمليات الالتهابية التي تتضمن ارتشاح كريات الدم البيض الحبيبية لبلعمة بلورات اليوريت urate وهذه العملية تؤدي الى تكوين مؤيضات اوكسجينية التي تتلف الانسجة وتؤدي الى تحرر اللايزوزومات (الانزيمات الحالة) lysosomal enzymes التي تثير الاستجابة الالتهابية . فضلاً من ان انتاج اللاكتيت lactate وانخفاض PH يؤدي الى ترسب مزيد من يوريت الصوديوم . ان زيادة حامض البول في الدم ناجمة عن فرط انتاج هذا الحامض مقارنة بقدرة المريض على طرحه لذا فأن اغلب الادوية المستخدمة في علاج النقرس تعمل من خلال تخفيض حامض البول تحت حالة الاشباع لمنع ترسب اليوريت في الانسجة وهذا قد يكون من خلال :-

- التداخل مع تصنييع حامض البولمثل استخدام الالوبيورينول allopurinol .
- زيادة طرح حامض البول مثل استخدام البروبنيسيد probenecid او سلفابايرازون sulfin pyrazone
- اثباط دخول كريات الدم البيض في المفاصل المتأثرة مثل استخدام الكولجسين colchicine .
- استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية .

علاج النقرس الحاد

مضادات الالتهابات غير الستيرويدية

يستخدم الاندوميثاسين والنابروكسين والبايروكسيكام لاثباط هجرة كريات الدم البيضاء الحبيبة الى المفاصل المصابة واقلال الالام والالتهابات. ان مضادات الالتهابات غير الستيرويدية فعالة في انهاء نوبة المرض خلال 12-24 ساعة . الاستجابة لها ابطأ من الاستجابة للكولجسين ولكن هذه الادوية يتم تحملها بشكل افضل . غير انها لا تفضل للاستخدام المطول .

الكولجسين colchicine

وهو قلويد نباتي يستخلص من نبات colchicum autumnale حيث كان هذا النبات يستخدم لعلاج النقرس منذ فتره طويله وقبل استخلاص الكولجسين . الكولجسين ليس له تأثير مسكن او تأثير مضاد للالتهابات ولا يثبط تصنيع او يزيد في طرح حامض البول . على حال ان الكولجسين يرتبط بالتيوبيولين , بروتين النبيبات الدقيقة ويزيل بلمرته depolymerization لذا فأنه يتداخل مع الوظائف الخلوية مثل حركة كريات الدم البيض الحبيبية فيقلل من هجرتها الى المفاصل المصابة كما انه يغلق الانقسام الخلوي بأرتباطه بالمغازل الفتيلية mitotic spindles , كما انه يثبط تصنيع وتحرر الليكوترينات لذا فأن فعاليته المضادة للالتهابات خاصة بمرض النقرس فضلاً من انه يزيل الالام خلال 12 ساعة غير ان الاندوميثاسين حل محله في علاج النوبات الحادة ويستخدم الان وقائياً لمنع معاودة النوبة . الكولجسين يعطى عن طريق الفم ويمتص سريعاً من الجهاز الهضمي , كما حضر مخلوطاً مع البروبنسيد . يطرح الكولجسين غير متأيض في البول والبراز .

الاعراض الجانبية للدواء تتضمن الغثيان والقيء والم البطن والاسهال . ويؤدي استخدامه المطول الى اعتلال عضلي وفقر دم لا تكويني وسقوط الشعر . لا يستخدم الدواء من قبل الحوامل ويحب ان يستخدم بحذر في الذين يعانون من امراض كبدية وكلوية وامراض قلبية وعائية .

الدواء محضر على شكل حبوب 0,5 ملغم . يعطى بجرعة اولية 1 ملغم عن طريق الفم ثم 0,25 ملغم كل 3 ساعات حتى تتم السيطرة على النوبة . ويعطى وقائياً بجرعة 0,5 – 1,5 ملغم / يوم ولكنه من النادر ان يستخدم اليوم لهذا الغراض .

قد تعطى الستيرويدات داخل المفصل في الحالات التي تعصي العلاج . اما الاعطاء الجهازي للستيرويدات فيستخدم في الحالات التي لا تستجيب للادوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية .

كولجسين

علاج النقرس المزمن

الادوية التي تزيد من طرح حامض البول

البروبنسيد probenecid

وهو حامض عضوي ذائب في الدهون تم تطويره عام 1951 لاثباط الافراز النبيبي للبنسلين لاطالة فترة فعاليته , وقد لوحظ انه يغلق تنافسياً النقل الفعال للاحماض العضوية في النبيبات الكلوية هذا النقل هو ثنائي الاتجاه لذا فأن تأثيره البروبنسيد هو اثباط الافراز فيتثبط اعادة الامتصاص المصاحب للافراز ، أي انه يثبط اعادة امتصاص

حامض البول . الدواء يمتص بشكل كامل عند اعطائه فمياً ويرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 90% ، يتأيض جزئياً بالاقتران ويطرح عن طريق الكلى. عمر النصف البلازمي له 8-10 ساعات. يجب استخدامه بحذر في مرضى القرحة الهضمية وقد يحدث طفح جلدي واعراض تحسسية اخرى ، الجرع السامة تحدث اختلاجات وفشل تنفسي ، يعطى في النقرس المزمن بجرعة 250 ملغم مرتين يومياً تزاد الى 500 ملغم مرتين يومياً بعد اسبوع . الجرعة القصوى 1000 ملغم مرتين يومياً ويجب ان يعطى مع كمية كافية من السوائل . الدواء محضر على شكل حبوب 500 ملغم .

بروبنسيد

سلفنبايروزون sulinpyrazone :

وهي من مشتقات البايرازولون ليس لها تأثير مسكن ولا مضاد للالتهابات ولكنها تزيد طرح حامض البول حيث تثبط اعادة الامتصاص النبيبي له ، تمتص بشكل جيدً من الفم وترتبط ببروتينات البلازما بنسبة 98% . تطرح بشكل سريع بالافراز الفعال عن طريق النبيبات الكلوية الدانية . ويجب تحاشي اعطائها لمرضى القرح الهضمية . تستخدم في النقرس المزمن حيث تعطى بداية بجرعة 100-200 ملغم يومياً وتزاد بناءاً على الاستجابة . الجرعة القصوى 800 ملغم يومياً . الدواء محضر على شكل كبسول 200 ملغم .

الادوية المثبطة لتصنيع حامض البول

ألوبيورينول allopurinol

ان الدواء يثبط انزيم زانثين اوكسيديز الانزيم المسؤول عن تصنيع حامض البول ان الدواء قصير الفعل , عمر النصف البلازمي له 2 ساعة . غير ان مؤيضه ألوزانثين alloxanthine طويل الفعل (عمر النصف له 24 ساعة) ويثبط انزيم الزانثين أوكسيديز بشكل غير تنافسي مما يعطيه فترة فعل طويلة (يعطى مرة واحدة يومياً) ، يعطى الألوبيورينول عن طريق الفم ويمتص 80% من الجرعة , لايطرح الدواء في البول والبراز ، ثلثه غير متأيض .الالوبيورينول يتم تحمله بشكل جيد ولكن قد تحصل تفاعلات فرط حساسية خصوصاً طفح جلدي وكذلك حمى الدواء وألم عضلي لكنها تختفي عند قطع العلاج . يعطى الدواء بجرعة 100 ملغم مرة واحدة يومياً تزاد تدريجياً الى 300 ملغم / يوم , والجرعة القصوى 600 ملغم / يوم . الدواء محضر على شكل كبسول يحتوي 100 ملغم .

ألوبيورينول

الفصل العاشر

مضادات الهستامين

Antihistamines

مضادات الهستامين Antihistamines

الهستامين مشتق من Histos وتعني النسيج و amine وتعني مركب أميني ، ويوجد الهستامين في أنسجة بعض النباتات مثل نبات القريص stinging nettle والحيوانات ، يتواجد الهستامين في حبيبات الخزن storage granules في الخلايا الجذعية mast cells ،الأنسجة الغنية بالهستامين تشمل الجلد وظهارة المعدة والأمعاء ، الرئة ، الكبد والمشيمة . الهستامين الغير مخزون في الخلايا الجذعية يشمل الدماغ وأدمة الجلد . ان سرعة أيض هستامين الخلايا الجذعية بطيئه فيما يكون أيض الهستامين الغير مخزون في الخلايا الجذعية سريعا . الهستامين أيضا موجود في الدم واغلب إفرازات الجسم .

الهستامين هو بيتا اميدازوليل أثيل أمين β-imidazolylethylamine ، يصنع من الحامض الأميني الهستدين بواسطة إنزيم إزالة الكاربوكسيل histidine decarboxylase ، ويتأيض الهستامين بالأكسدة oxidation والميثلة methylation . ان الهستامين يمر بمسلكين أيضيين انزيمين ، في الانسان يتأيض اولا الى 1- مثيل هستامين (1-methyl histamine) بواسطة imidazole-N-methyl transferase ثم ان المنتجات المميثلة (المضاف لها المثيل) methylated تتحول الى 1- مثيل اميدازول -4- حامض الخليك (1- methyl imidazole-4- acetic acid) الذي يقترن اغلبه بالرايبوز ويطرح كرايبوسايد riboside . كما ان بعض الهستامين يطرح كأستيل هستامين (N-acetyl histamine) بعد استلته بالبكتريا في الامعاء . وفي الانسان الطبيعي فأن 2-3 ملغم من الهستامين يتحرر يوميا من الانسجة ويطرح في البول . ان حالات الحساسية والكيمياويات المحفزة لتحرير الهستامين من الخلايا الجذعية وكريات الدم البيض القعدة basophil تزيد بشكل ملحوظ تحرره وطرحه ، ان هناك العديد من الحالات التي تؤدي الى تحفيز تحرر الهستامين ومنها سموم الافاعي والعقارب والنحل ، والكثير من المواد الكيمياوية والادوية مثل الاتروبين والتيوبوكورارين والافيونات مثل المورفين والكوداين ، وبعض الادوية المستخدمة في علاج التريبانوسوما والليشمانيا ، والبرد الشديد ، وبعض المنظفات ،ومركب 80/48.

التأثيرات البايولوجية للهستامين (جدول رقم 54) :

- التأثير على القلب والاوعية الدموية :

ان حقن الهستامين ببطئ عن طريق الوريد يؤدي الى توسع وعائي كبير للشرينات والوريدات والاوعية الشعرية ، ان ذلك يؤدي الى خفض الضغط كما ان احمرار الجلد واحمرار الوجه يحدث بسبب توسع الاوعية الدموية .

وان الصداع النبضي يحصل نتيجة توسع اوعية الدماغ . ان توسع الاوعية الدموية يتم عن طريق مستقبلات H1 و H2 كما ان تحفيز مستقبلات H3 في نهايات الاعصاب الذاتية الودية يثبط تحرر النورابنفرين وبالتالي تأثيره المقلص للأوعية .

الهستامين يزيد نفاذية الاوعية الشعرية مؤديا الى ارتشاح السوائل والبروتينات محدثا الوذمة او الاستسقاء edema ، وهذا التأثير تتوسطه مستقبلات H1 ، كما ان الهستامين يحدث تأثيرا اينوتروبي موجب وتأثير كرونوتروبي موجب على القلب من خلال مستقبلات H2 .

- التأثير على بقية العضل الاملس :

الهستامين يؤدي الى تقلص العضل الاملس في القصبات الهوائية ويعتبر جزء من امراضية مرض الربو وهذا التأثير يتم عن طريق مستقبلات H1 ، الهستامين يحدث تقلص العضل الاملس في الرحم وان هذا التأثير قليل عادة في الانسان ولكن تحرر كميات كبيرة من الهستامين في التفاعلات التأقيه يؤدي الى الاجهاض في النساء الحوامل ، كما ان الهستامين يقلص العضل الاملس في المسلك المعدي المعوي ومع الكميات العالية يؤدي الى حدوث الاسهال .

- النسيج الغدي glandular :

الهستامين يحفز افراز حامض الهايدروكلوريك والببسين من المعدة عن طريق مستقبلات H2 في الخلايا الجدارية parietal ويحفز افراز اللعاب وافرازات الغدد المعوية ، كما ان الهستامين يحفز افراز الكتيكولمينات من لب الغدة الكظرية .

المعايير	مستقبل H1	مستقبل H2	مستقبل H3	مستقبل H4
الشادات الانتقائية agonists	2-methyl histamine (H1 : H2 = 1 : 8) 2-pyridylethylamine (H1 : H2 = 30 : 1) 2-thiozolylethylamine (H1 : H2 = 90 : 1)	4-methyl histamine (H1 : H2 = 1 : 170) Dimaprit (H1 : H2 = 1 : 2000) Impromidine (H1 : H2 = 1 :10000)	ά-Methyl histamine (H1 : H2 = 1 : 3000)	—
الضادات الانتقائية antagonists	Mepyramine (H1 : H2 = 6000 : 1) Chlorpheniramine (H1 : H2 = 15000 : 1)	Cimetidine (H1 : H2 = 1 : 500) Ranitidine (H1 : H2 = 1 : > 500)	Thioperamide (H1 : H2 = 1 : 23000) Burimamide (H1 : H2 = 1 : 100)	—
نوع المستقبلات	يرتبط بـ G-protein	يرتبط بـ G-protein	يرتبط بـ G-protein	يرتبط بـ G-protein
طريقة التأثير	تحلل الفوسفوتيديل اينوسيتول ثنائي الفوسفات PIP2 ، تحرير الكالسيوم من المداخر الخلوية ، تنشيط (protein kinase C)	تنشيط الادينليت سايكليز يؤدي الى رفع الادينوسين ثلاثي الفوسفات الحلقي فيؤدي الى فسفرة البروتينات	يحدد من جريان الكالسيوم تنشيط اقنية البوتاسيوم يقلل الادينوسين ثلاثي الفوسفات الحلقي	يقلل جريان الكالسيوم
توزيعه في الجسم وافعاله البايولوجية	-العضلات الملساء:(الامعاء ، القصبات الهوائية ، الرحم) يؤدي الى تقلصها . -الاوعية الدموية : يؤدي الى تحرر EDRF العامل المرخي المعتمد على البطانة الوعائية endothelial dependent relaxant factor وكذلك البروستوسايكلين مؤديا الى ارتخاء وعائي وكذلك يؤدي الى زيادة	-الغدد المعدية : يؤدي الى زيادة افراز الحامض . -الاوعية الدموية : ارتخاء . -القلب : الاذين كرونوتروبي موجب البطين اينوتروبي موجب -الرحم (الجرذ) ارخاء -الدماغ : ناقل عصبي	-الدماغ : ماقبل الاشتباك اثباط الهستامين ، الشعور بالنعاس -الرئة ، الطحال ، الجلد ، الظهارة المعدية : يقلل محتوى الهستامين -المعي ، المسلك التنفسي يثبط افراز الاستيل كولين	نخاع العظم ، الدماغ ، كريات الدم البيض ، الرئة لاتعرف فعاليات الهستامين البايولوجية على هذا المستقبل ولاتتوفر ضادات او شادات له لحد الان .

	النفاذية الشعرية . -تحفيز النهايات العصبية الواردة . -تحفيز خلايا العقدة العصبية. -تحفيز لب الغدة الكظرية على افراز الادرينالين. -في الدماغ يعمل كناقل عصبي		-بعض الاوعية الدموية : يثبط تحرر النورادرينالين مؤديا الى الارتخاء .	

جدول رقم 54 : التأثيرات البايولوجيه للهستامين

- الجهاز العصبي :

مستقبلات H1 و H2 مابعد الاشتباك العصبي مسؤولة عن العديد من فعاليات الهستامين في الجهاز العصبي . مستقبلات H1 تتوسط المحافظة على حالة اليقضة wakeful state . كما ان مستقبلات H1 و H2 تشارك في تنظيم ضغط الدم ، حرارة الجسم ، توازن السوائل والاحساس بالالم . مستقبلات H3 قبل الاشتباك العصبي تعمل كتغذية راجعة لاثباط تحرر الهستامين ونواقل عصبية اخرى . وفي الجهاز العصبي الذاتي في الاعصاب الحسية وبشرة الجلد يتوسط مستقبل H1 حصول الحكة والالم . كما انه يزيد حساسية النهايات العصبية للألم .

- التأق anaphylaxis :

خلال التفاعلات التاقية فأن كميات كبيرة من الوسائط الالتهابية تتحرر بشكل سريع . لذا فأن تعاطي مواد محسسة سواء أكانت دواءا او غذاءا يؤدي الى تحرر سريع لمحتويات الخلايا الجذعية وان الهستامين المتحرر يؤدي الى خفض الضغط ويضطرب التنفس ويؤدي الى تشنجات بطنية وحصول الشري . وان التفاعلات التأقية قد تكون خطرة على الحياة وتتطلب تداخلا طبيا سريعا .

جدول انواع مستقبلات الهستامين وتوزيعها وافعالها البايولوجية

- استجابة لويس الثلاثية Lewis triple response

ان هذه الاستجابة هي وصف لتأثيرات الهستامين عند حقنه في ادمة الجلد بجرعة 10 مايكروغرام . تتكون الاستجابة من تولد بقع حمراء red spot نتيجة توسع الشعيرات الدموية والوريدات ، وخزب او استسقاء edema نتيجة نضوح السوائل من الشرينات والوريدات الدمويه ، وتوهج flare ، احمرار يحيط المنطقة المحقونة نتيجة تمدد الشرينات .

مضادات مستقبلات H1 الهستامينية :

وهي مجموعة من الادوية تضادد تنافسيا فعل الهستامين على مستقبل H1 . دخل اول دواء من هذه المجموعه الى الاستخدام في نهاية الثلاثينيات من القرن العشرين ثم بدأت المجموعة تتوسع . كما دخلت مجموعة اكثر خصوصية واقل احداثا للنعاس اعتبرت الجيل الثاني من هذه المجموعة وعموما تعد هذه المجموعة مختلفة في تراكيبها الكيمياوية ولكن اغلبها تحوي سلسلة الاثيل أمين ethylamine الجانبية .

ادوية الجيل الاول first generation drugs

تضم هذه المجموعه مركبات الايثانولمينات (كاربينوكسامين ، كليماستين ، دايفين هايدرامين ، دايمين هايدرنيت) ، ومركبات اثلين داي امين (بايريلامين،ترايبلين امين) ، ومركبات الكيل امين (كلورفينرامينن برومفينرامين) ، ومركبات البيبرازين (سايكلزين ، هايدروكسي زين ، مكلزين)، ومركبات الفينوثيازين (بروميثازين) ومركبات بايبردين (سبروهبتادين) ، وتتشابه هذه المجموعة في افعالها الدوائية غير انها تختلف في خصائصها المنومة وخصائصها المضادة للكولين . وتتضمن الفعاليات الدوائية لها :

- الفعالية المضادة للهستامين

ان هذه الادوية تغلق فعل الهستامين المقلص للعضل الاملس للقصبات الهوائية والامعاء والعضل الاملس في الانسجة الاخرى . كما انها تغلق استجابة لويس الثلاثية ، وتغلق استجابة لب الغدة الكظرية للهستامين وتغلق انخفاض الضغط المحدث بالهستامين .

- الفعالية المضادة للحساسية :

ان العديد من مظاهر الحساسية الآنية (تفاعل النوع الاول type 1 reaction) تتثبط بمضادات الهستامين على مستقبل H1 – الجيل الاول ، كما ان هذه الادويه تثبط حدوث الشري urticaria والحكة والاستسقاء ، اما انخفاض الضغط التأقي anaphylactic فيمنع جزئيا . الربو في الانسان لاتؤثر به هذه الادوية ذلك لان مشاركة الهستامين في احداث تقلص العضل الاملس للقصبات الهوائيه قليلة مقارنة بالنواقل او الوسائط الاخرى مثل الليكوترينات والعامل المنشط للصفائح PAF .

- التأثيرات على الجهاز العصبي :

لهذه المجموعة درجات متفاوتة في اثباط الجهاز العصبي واحداث النعاس (جدول رقم 55) ويبدو ان ذلك يعتمد على قابلية المركب لاختراق حاجز الدم الدماغ وألفته لمستقبلات H1 المركزية . بعض مضادات مستقبلات H1 تمنع حصول دوار السفر motion sickness (جدول رقم 55) ولايعرف فيما اذا كان هذا التأثير يعود الى مضاددتها الفعل الهستاميني مركزيا او نتيجة فعاليتها المضادة للكولين .

البروميثازين ومضادات اخرى تمنع الارتعاش والتخشب في مرض الباركسون . وبعضها فعالا كمضاد للسعال antitussive .

- الفعالية المضادة للكولين Anticholenergic:

بعض مضادات مستقبلات H1 تضادد المستقبلات المسكرينية ايضا . وتتفاوت مضادات الهستامين في فعاليتها المضادة للكولين فمنها ما يتميز بفعالية مضادة للكولين عالية ومنها تكون فعاليته متوسطة او قليلة (جدول رقم 55) .

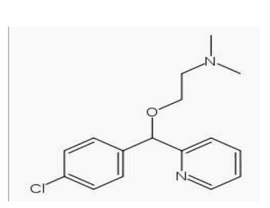
- الفعل المخدر الموضعي local anesthetic :

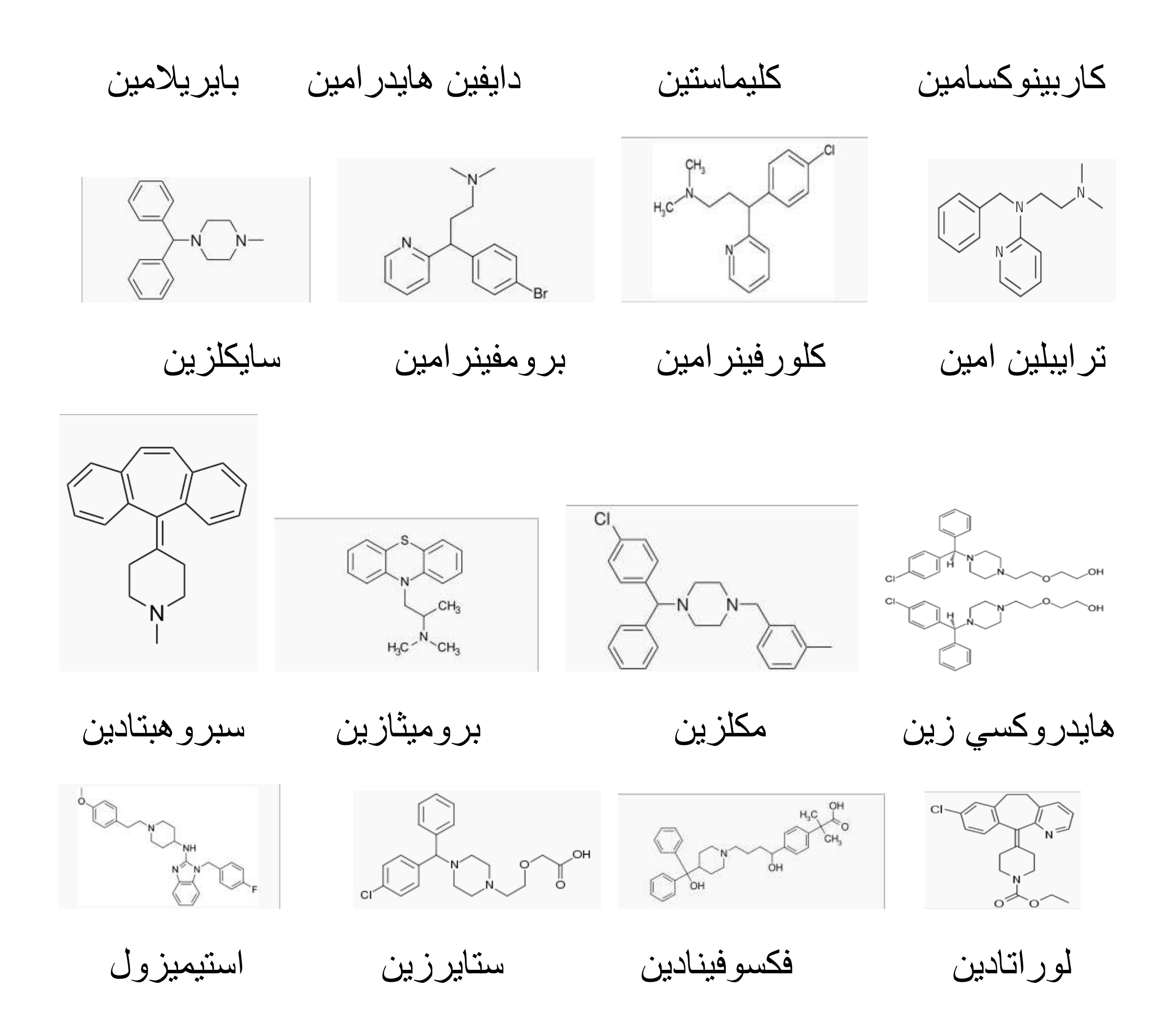
بعض مضادات مستقبلات H1 الهستامينية لها فعل مخدر موضعي مثل ميبرامين حيث ان لها فعلا مثبتا للغشاء الخلوي stabilizing مانعة انتقال الايونات وحصول جهد الفعل غير انها لاتستخدم طبيا لهذا

الغرض لان لها تأثيرا مخرشا عند حقنها تحت الجلد، يشارالى ان افراد المجموعة التي لها فعلا مثبتا للأغشية الخلوية ايضا لها فعل مضاد للانظامية القلب

جدول رقم 55 : مضادات مستقبل الهستامين H1 وعمر النصف البلازمي وتأثيراتها المنومة والمضادة لدوار السفر والمضادة للكولين

الادوية	فترة الفعل (ساعة)	الفعالية المنومة	الفعالية المضادة لدوار السفر	الفعالية المضادة للكولين
الجيل الاول :				
1- الايثانولمينات ethanolamines				
- كاربينوكسامين carbinoxamine	6-3	++		+++
- كليماستين clemastin	12	++		+++
- دايفين هايدرامين diphenhydramine	6-4	+++	++	+++
- دايمين هايدرنيت dimenhydrinate	6-4	+++	++	+++
2- اثيلين داي امين ethylenediamines				
- بايريلامين pyrilamine	6-4	++		+
- ترايبلين امين tripelennamine	6-4	++		+
3- الكيل امينات alkylamines				
- كلورفينرامين chlorpheniramine	6-4	+		+
- برومفينرامين brompheniramine	6-4	+		+
4- بيبرازينات piperazines				
- سايكلزين cyclizine	6-4	+	++	++
- هايدروكسي زين hydroxyzine		+++	+++	+++
- مكلزين meclizine	24-12	+	++	++
5- فينوثيازينات phenothiazine				
- بروميثازين promethazine	6-4	+++	+++	+++
6- بايبردينات piperidines				
- سبروهبتادين cyproheptadine	6-4	++		++
الجيل الثاني :				
1- بايبردينات piperdines				
- لوراتادين loratadine	24			
- فكسوفينادين fexofenadine	12			
2- بيبرازينات piperazines				
- ستايرزين cetirizine	24-12			
- استيميزول astemizole	24			





- تثبيط اعادة اخذ النورادرينالين :

بعض مضادات مستقبلات H1 تثبط اخذ الاعصاب الودية للنورادرينالين مما يؤدي الى تنشيط الفعل الادرينالييني ، كما يحصل مع الكوكايين .

الحركية الدوائية: جميع هذه المجموعة تمتص بشكل جيد عند اعطائها فميا او عن طريق الحقن ، تتأيض في الكبد وتطرح في البول، تتوزع في الجسم بشكل واسع وتدخل الدماغ ، فترة الفعل لاغلبها 4-6 ساعات.

الاعراض الجانبية غالبا ماتكون بسيطة مثل النعاس ، فقدان الانتباه والتركيز ، اضطراب حركي ، تعب . ويجب ان ينصح من يتعاطى هذه الادوية عدم التعامل مع المكائن خصوصا مكائن القطع وعدم سياقة السيارات . كما تحدث هذه الادوية جفاف الفم ، اضطراب الرؤية ، اضطراب حركة الامعاء . الجرع الكبيرة قد تسبب تهيج الجهاز العصبي واختلاجات وانخفاض الضغط واعراض مضادات الكولين ويحدث الموت بسبب فشل القلب والتنفس .

- مضادات مستقبلات H1 – الجيل الثاني second generation antihistamines :

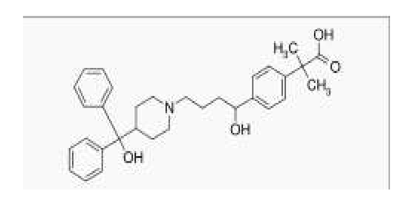
وهذه المجموعة ظهرت بعد الثمانينات وتتميز بواحد او اكثر من المميزات التالية :

- لها انتقائية عالية لمستقبلات H1 وليس لها فعالية على المستقبلات المسكرينية .
- لاتحدث تأثيرات على الجهاز العصبي خصوصا النعاس .
- لها فعالية مضادة للحساسية اضافية ، فضلا عن مضاددتها لمستقبلات H1 الهستامينية ، فان بعضها يثبط المراحل المتأخرة من تفاعلات الحساسية بالفعل المضاد لليكوترينات والعامل المنشط للصفائح الدموية APF .

أي ان هذه الادوية لاتحدث خللا في الاداء الحركي ولاتحدث النعاس ولاتؤازر الفعل المثبط للجهاز العصبي للبنزوديازبينات والكحول . تستخدم لعلاج حالات الحساسية والحالات الاخرى مثل حالات الحكة والزكام ، والدوار وخصوصا دوار السفر .

- **فكسوفنيادين fexofenadine**

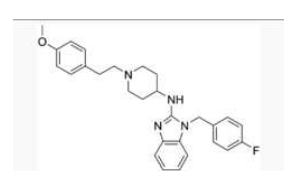
وهو مؤيض فعال للتيرفينادين terfenadine الذي ترك استخدامه لاحداثه تسمم على القلب حيث يغلق اقنية البوتاسيوم ويحدث تسارع البطين . فكسوفنيادين لايحدث هذا التأثير الجانبي الا في عدد قليل من المرضى الذين لديهم تباطئ القلب او نقص البوتاسيوم او الذين يتميزون بفترة QT طويلة. الدواء لايعبر حاجز الدم الدماغ ولا يحدث النعاس ولايحدث خللا في الوظائف الحركية . يمتص سريعا عند اعطائه فميا ويطرح غير متأيض في البول والصفراء ، عمر النصف له 12 ساعة وفترة فعله 24 ساعة .



فكسوفنيادين

- **استيميزول astemizole :**

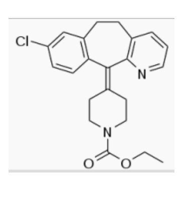
فعله مثل الفكسوفنيادين ولكنه ابطأ في بداية الفعل (2-4 ساعة) وفترة فعله اطول 2-5 ايام يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة97% يتأيض الى مؤيضات فعالة عمر النصف الاول20ساعة وعمر نصف المؤيضات 12-19 يوم يطرح اغلبه في البول ، يصل الدواء استقرار التركيز في الدم بعد 1-3 أسابيع لذا فأنه من الافضل ان يستخدم دواء محافظةmaintenance ،غيرملائم في الحالات التي تتطلب فعلا سريعا.



استيميزول

- **لوراتادين Loratadine :**

وهو ايضا مضاد مستقبلات H1 طويل المفعول ، يعمل بشكل خاص على المستقبلات المحيطية وليس له تأثير على الجهاز العصبي المركزي ، وسريع الفعل ، يتأيض جزئيا الى مؤيضات فعالة ، عمر النصف 24 ساعة . لايحدث لانظامية القلب .



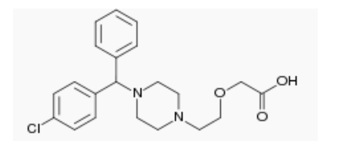
لوراتادين

- سيتايرزين cetirizine :

انه مؤيض لمركب هايدروكسيزين hydroxyzine مع ألفة شديدة لمستقبلات H1 المحيطية ، القليل منه يعبر حاجز الدم الدماغ ، يحدث النعاس في الجرع العالية ، ولايحدث لانظامية القلب .

السيتايرزين ايضا يثبط تحرر الهستامين والوسائط الخلوية الاخرى من الصفائح الدموية وكريات الدم البيض الحامضية خلال المرحلة الثانية من تفاعلات الحساسية . لذا فأن له عدة افعال مضادة للحساسية ، يعطي تركيز عالي لفترة فعل طويلة جعلته الأفضل في علاج الشري urticaria حيث يستخدم مرة واحدة يوميا . كما يوصف في حساسية الجهاز التنفسي العلوي والربو الموسمي .

ان الجيل الثاني من الادوية : التيرفينادين والاستيميزول يحدثون لانظامية البطين لذلك سحبت من الاستخدام في العديد من الدول . الاعراض الجانبية لبقية أدوية الجيل الثاني نادرة الحدوث .



سيتايرزين

- مضادات مستقبلات H2 الهستامينية

(ينظر ادوية الجهاز الهضمي – علاج القرح الهضمية)

- الادوية المانعة لتحرر الهستامين : الكرومولين cromolyn و نيدوكروميل nedocromil (ينظر ادوية الربو) .

المصـــــــــادر

- Aminoff , MJ (ed.) Neurology and general medicine :Neurological aspects of medical disoders.3rded .Churchill-Livingston,Newyork , 2001.

-Bone, I.; Fuller , F (ed.); Neurology in practice:Epilepsy , J.Neurol. Neurosurg . Psychiatry, 2001,70 (suppl I).ii1-27

-Bone, I.; Fuller, F (ed.); Neurology in practice : Sleep and coma. J.Neurol. Neurosurgery. Psychiatry,2001,70(suppl II).I1-27.

-Clark ,WG.;Brater , DC.; and Johnson,AR.;Goth's medical pharmacology, 13th ed . Mosby year book , 1992 .

-Ebadi , M. Pharmacology : An illustrated Review with questions and explanations. 3rd ed . Little , Brown and Company , Boston,1996.

-Foster , RW.; Basic pharmacology , 4th ed . Butter Worth- Heinemann ,2000.

-Gilman , AG.; Rall,TW.;Nies , AS.; and Taylor ,P. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics , 8th ed. Pergamon Press , New York , 1990.

-Grahame –Smith DG.; and Aronson , JK.; Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy . 3rd ed. Oxford University Press , 2002.

-Harvey , RA.; Champe , PC.; Howland , RD.; And Mycek ,MJ.; Lippincott's illustrated reviews , pharmacology ,3rd ed . Lippincott Williams and Wilkins , 2006.

-Haslett , C.;Chilvers , ER.; Boon , NA.; and Colledge , NR.; Davidson's principles and practice of medicine .19th ed .Churchill-Livingstone , 2002.

-Harvey , RA.;Champe , PC.;Finkel , R.;Cubeddu , L.; and Clarke , MA.;

-Lippincotts illustrated reviews pharmacology , 4th ed . Lippincott Williams and Wilkins , 2008.

Hinter , N.; And Nagle , B.Pharmacology : An introduction . Boston 2005 .

-Kalant , H.; Roschlan , WHE.; and sellers , EM. Principles of medical pharmacology , 4th ed .University of Toronto , Canada ,1985.

-Katzung , BG.; Basic and clinical pharmacology .11th ed .Mac Graw – Hill ,2006 .

-Kruk , ZL.;and Pycock , CJ.; Neurotransmitters and drugs , 5th ed, Chapman and Hall ,London , 2001.

-Modell , W.; Drug of choice .C.V.Mosby company , 2004.

-Rang , HP.; Dale , MM.; Ritter , JM.; and Flower , RJ. Pharmacology . Elsevier 2007.

-Rang , HP. The receptor concept : Pharmacology's big idea. Br. J. Pharmacol . 2006 , 147 suppl : S 9-16.

- Tripathi, KD . Essential of Medical Pharmacology , 5th ed.Jaypee Brothers medical Publications , New Delhi 2003.

الفهرست

دار الضياء للطباعه والنشر

النجف – العراق2012